

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-173485

(P2002-173485A)

(43) 公開日 平成14年6月21日 (2002.6.21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 D 221/20		C 0 7 D 221/20	4 C 0 3 4
A 6 1 K 31/395		A 6 1 K 31/395	4 C 0 6 3
31/438		31/438	4 C 0 8 6
31/454		31/454	
31/4545		31/4545	
審査請求 未請求 請求項の数26 O L (全 49 頁) 最終頁に続く			

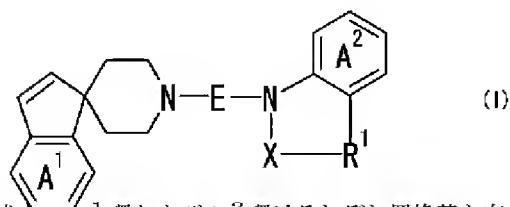
(21) 出願番号	特願2001-291794(P2001-291794)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成13年9月25日(2001.9.25)	(72) 発明者	荒井 俊光 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田 春日ハイツ1003号
(31) 優先権主張番号	特願2000-293876(P2000-293876)	(72) 発明者	錦見 裕司 兵庫県西宮市能登町12番72号
(32) 優先日	平成12年9月27日(2000.9.27)	(72) 発明者	今村 真一 大阪府大阪市北区長柄東2丁目3番29- 302号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葆 (外2名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スピロ化合物

(57) 【要約】

【課題】 新規スピロ化合物を提供する。

【解決手段】 式 (I)

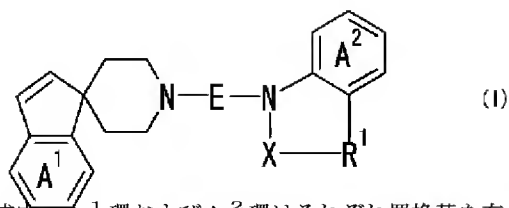


[式中、A¹ 環および A² 環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を、E は置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、X は C O 等を、R¹ は置換基を有していてもよい炭化水素基等を示し、または R¹ は A² 環の環構成炭素原子と結合して縮合環を形成してもよく、- - - は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(I)

【化1】

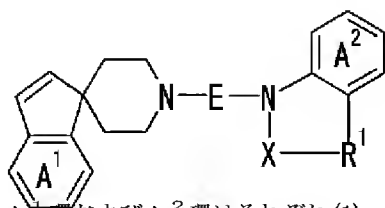


[式中、A¹環およびA²環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、---は単結合または二重結合を示す。]で表される化合物またはその塩(但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、フマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く)。

【請求項2】R¹が置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】式(I)の化合物が、式

【化2】



[式中、A¹環およびA²環はそれぞれ(1)ハロゲン原子、(2)(1')ハロゲン原子、(2')ニトロ基、(3')シアノ基、(4')ヒドロキシ基、(5')チオール基、(6')スルホ基、(7')スルフィノ基、(8')ホスホノ基、(9')モノー、ジーもしくはトリ-ハロゲン-C₁₋₆アルキル基、(10')オキソ基、(11')アミジノ基、(12')イミノ基、(13')炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでもよい3~6員の環状アミノ基、(14')C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(15')C₁₋₆アルコキシ基、(16')C₁₋₆アルキルチオ基、(17')カルボキシル基、(18')C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(19')C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基、(20')C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(21')C₇₋₁₁アラルキルオキシ

-カルボニル基、(22')チオカルバモイル基、(23')C₁₋₆アルキルスルフィニル基、(24')C₁₋₆アルキルスルホニル基、(25')スルファモイル基またはモノーもしくはジ- C₁₋₆アルキルスルファモイル基、(26')C₆₋₁₀アリールスルファモイル基、(27')C₆₋₁₀アリール基、(28')C₆₋₁₀アリールオキシ基、(29')C₆₋₁₀アリールチオ基、(30')C₆₋₁₀アリールスルフィニル基、(31')C₆₋₁₀アリールスルホニル基、(32')C₆₋₁₀アリール-カルボニル基、(33')C₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ基、(34')ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、(35')式-CONR³R⁴(式中、R³およびR⁴はそれぞれ(1'')水素原子、(2'')ハロゲン原子、(2'')ニトロ基、(3'')シアノ基、(4'')ヒドロキシ基、(5'')チオール基、(6'')スルホ基、(7'')スルフィノ基、(8'')ホスホノ基、(9'')ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(10'')オキソ基、(11'')アミジノ基、(12'')イミノ基、(13'')式-NR⁵R⁶(式中、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはC₆₋₁₀アリール基を示すか、またはR⁵とR⁶は隣接する窒素原子とともに3~8員の含窒素複素環を示す)で表される基、(14'')C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(15'')ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(16'')C₁₋₆アルキルチオ基、(17'')カルボキシル基、(18'')C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(19'')C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基、(20'')C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(21'')C₇₋₁₁アラルキルオキシ-カルボニル基、(22'')カルバモイル基、(23'')チオカルバモイル基、(24'')モノーもしくはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、(25'')C₆₋₁₀アリール-カルバモイル基、(26'')C₁₋₆アルキルスルフィニル基、(27'')C₁₋₆アルキルスルホニル基、(28'')スルファモイル基、(29'')モノーもしくはジ- C₁₋₆アルキルスルファモイル基、(30'')C₆₋₁₀アリールスルファモイル基、(31'')C₆₋₁₀アリールオキシ基、(32'')C₆₋₁₀アリールチオ基、(33'')C₆₋₁₀アリールスルフィニル基、(34'')C₆₋₁₀アリールスルホニル基、(35'')C₆₋₁₀アリール-カルボニル基、(36'')C₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ基、(37'')ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基、(38'')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5~12員の複素環基、および(39'')ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル、アミノスルホニル、C₁₋₃アルコキシまたはC₁₋₃アルキレンジオキシで1~3個置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基から選択される置換基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、または

(3')オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{7-11} アラルキル基で1~4個置換されていてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5~12員の複素環基を示すか、または R^3 と R^4 は隣接する窒素原子とともに(i)ヒドロキシ基、(ii)シアノ基、(iii) C_{1-3} アシル基および(iv)式 $-W-R^7$ [式中、Wは結合手または原子数1~3の2価の基を示し、 R^7 はハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびメチレンジオキシから選択される置換基を1~2個有していてもよい5~6員環を示す]から選択される置換基を有していてもよい3~8員の含窒素複素環を形成してもよい。)で表される基、(36')式 $-NR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)で表される基、(37')式 $-NHCONR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)で表される基、(38')式 $-NR^3COR^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)で表される基、(39')式 $-NR^3SO_2R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)で表される基および(40') C_{6-10} アリール基を1~3個有していてもよい C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する複素環基からなる群 [以下、置換基群Aと称する]から選択される置換基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、(3)置換基群Aから選択される置換基を有していてもよいアミノ基、(4) C_{1-3} アシルアミノ基、(5)置換基群Aから選択される置換基を1~3個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基および(6) C_{1-3} アルキレンジオキシ基から選択される置換基を1~2個有していてもよいベンゼン環を示し；Eは置換基群Aから選択されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し；XはCOまたは SO_2 を示し； R^1 は置換基群Aから選択される置換基をそれぞれ1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、または置換基群Aから選択される置換基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基および置換基群Aからなる群から選択される置換基を有していてもよい5~12員の複素環基を示し、または R^1 は A^2 環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく；---は単結合または二重結合を示す。]で表される化合物である請求項1記載の化合物またはその塩 (但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ペペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ペペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ペペリジンカル

ボキサミドを除く)。

【請求項4】 R^1 が置換基を有していてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 R^1 が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R^1 が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基または置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】Eが C_{2-6} アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 A^2 環と縮合する環が5ないし8員環である請求項1記載の化合物。

【請求項9】縮合環を形成するときの R^1 が式 $-Y^1-Z-Y^2-$

[式中、 Y^1 および Y^2 はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、 Y^1 および Y^2 の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基を示す。]で表される基である請求項1記載の化合物。

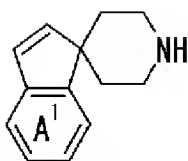
【請求項10】 A^1 環が無置換ベンゼン環で、 A^2 環がハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を、Eが C_{2-6} アルキレン基で、 R^1 が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基もしくは置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、または R^1 が式 $-Y^1-Z-Y^2-$

[式中、 Y^1 および Y^2 はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、 Y^1 および Y^2 の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基を示す。)で表される基を示して A^2 環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい請求項1記載の化合物。

【請求項11】請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

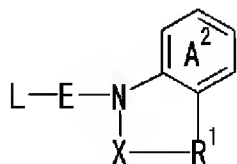
【請求項12】式

【化3】



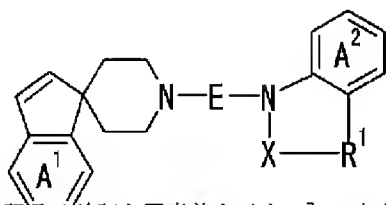
〔式中、A¹環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

【化4】



〔式中、Lは脱離基を示し、A²環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

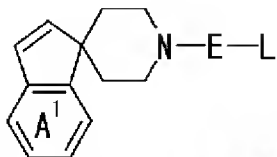
【化5】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く)の製造法。

【請求項13】

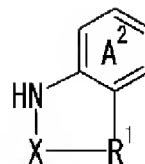
【化6】



〔式中、Lは脱離基を示し、A¹環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、---は単結合または二重結合を示す。〕で表される化合物

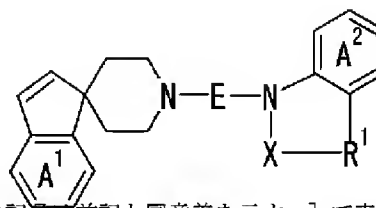
またはその塩と式

【化7】



〔式中、A²環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

【化8】



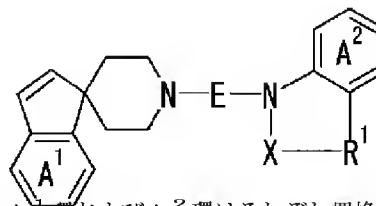
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く)の製造法。

【請求項14】請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項15】請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤。

【請求項16】式

【化9】



〔式中、A¹環およびA²環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、---は単結合または

二重結合を示す。】で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 17】ノシセプチン受容体拮抗剤である請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 18】ノシセプチン受容体に関与する疾患の予防・治療剤である請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 19】中枢神経系疾患予防・治療剤である請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 20】痛みの予防・治療剤である請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤。

【請求項 21】哺乳動物に対して請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とするノシセプチン受容体に関与する疾患の予防・治療方法。

【請求項 22】哺乳動物に対して請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする中枢神経系疾患の予防・治療方法。

【請求項 23】哺乳動物に対して請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする痛みの予防・治療方法。

【請求項 24】ノシセプチン受容体に関与する疾患の予防・治療剤を製造するための請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤の使用。

【請求項 25】中枢神経系疾患の予防・治療剤を製造するための請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤の使用。

【請求項 26】痛みの予防・治療剤を製造するための請求項 15 または 16 記載のノシセプチン受容体結合剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規スピロ化合物、その製造法およびノシセプチン受容体結合剤等に関する。

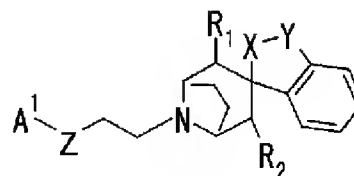
【0002】

【従来の技術】近年の遺伝子技術の進歩により、生体内から今まで全く知られていなかった受容体が続々と見出されるようになってきている。これら新しく見出された受容体は、その受容体が遺伝子的に欠損したマウス、いわゆるノックアウトマウスの研究やその内在性のペプチド性リガンドを用いた実験などにより、その受容体の生体における機能や疾患との関わりが解明されつつある。このような受容体に結合する非ペプチド性の結合剤は受容体の機能や疾患との関わりあいを解明するにとどまらず、この受容体に起因する疾患の予防と治療に有効な薬物になることがおおいに期待できる。ノシセプチン受容体 (ORL-1、オーファニン FQ 受容体ともいう) は、GTP 結合タンパク共役型受容体として単離された

(FEBS Lett. 1994 年 341 巻 33 頁)。さらに、内在性リガンドとしてアミノ酸 17 個からなるペプチドのノシセプチンが同定された (Science 1995 年 270 巻 792 頁)。その後、ノシセプチン受容体を遺伝的に欠損したマウスやノシセプチンを用いた研究などがなされ、ノシセプチンの生体における機能や疾患との関わりが解明されつつある。例えば、ノシセプチンを脳内に投与することによって痛みに対する反応性や自発運動量が変化することが報告されている。また、ノシセプチンは水迷路学習試験や受動的回避学習試験において学習や記憶障害を惹起することが報告されている。ノシセプチン受容体を遺伝的に欠損させたマウスは、野生型マウスと比べて記憶がよいことが報告されている。その他、脳におけるリズム調律、食欲の調節、利尿、血管拡張作用、全身血液降下作用に関与しているといわれている (Science 1995 年 270 巻 792 頁、Eur. J. Neurosci. 1997 年 9 巻 194 頁、J. Clin. Exp. Med. 1998 年 185 巻 789 頁、Nature 1998 年 394 巻 577 頁、Life Sci. 1997 年 60 巻 P115 頁、J. Neurosci. 1999 年 19 巻 2152 頁、Trends Pharmacol. Sci. 1997 年 18 巻 293 頁等)。

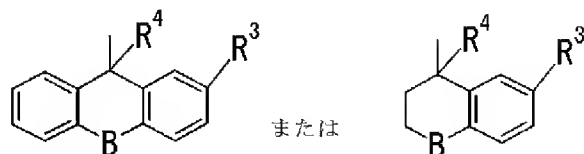
【0003】WO 99/29696 に、ノシセプチン受容体拮抗作用を有する下記のスピロ化合物が記載されているが、その側鎖においてアシル化またはスルホニル化されたアミンに関する記載はない。

【化 10】



【式中、X は O または CH₂- を、Y は -C(O)-、-(CH₂)_n- または N(CH₃)- を、n は 1 または 2 を、または X と Y とが結合して -CH=CH- を、Z は -NH-、-CH₂-、-O- または =CH- を、A¹ は式

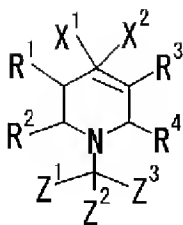
【化 11】



を示す。】

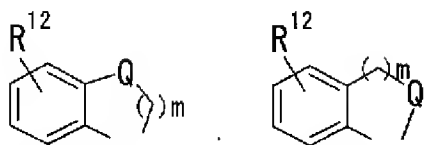
また、WO 00/06545 に、ノシセプチン受容体リガンドとして有用である下記のスピロ化合物が記載されているが、その側鎖においてアシル化またはスルホニル化されたアミンに関する記載はない。

【化12】



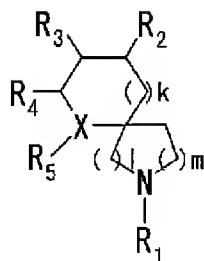
[式中、X¹は

【化13】



(R¹²はH等を、Qは-CH₂-等を、mは1または2を示す)等を、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれH等を、Z¹、Z²およびZ³はそれぞれR⁵-(C₁-C₁₂)アルキル等を、R⁵は-NR¹⁹R²⁰等を、R¹⁹およびR²⁰はそれぞれH、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₁₂)シクロアルキル、アリールまたはアリール(C₁-C₆)アルキルを示す。]
一方、WO 94/17045およびWO 98/25604に、側鎖にアシル化されたアミンを有するスピロ化合物が記載されているが、それぞれタキキニン拮抗薬およびケモカインモジュレーターに関するものであり、ノシセプチン受容体結合剤に関する記載はない。

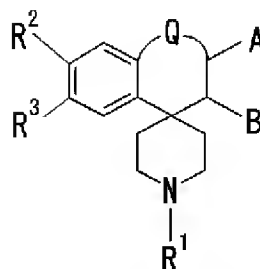
【化14】



[式中、kは0、1または2を、lおよびmはそれぞれ0、1、2、3、4または5(但し、l+m=0、1、2、3、4または5)を、R₁は-NR₆COR₇等で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル(R₆およびR₇はそれぞれH、C₁₋₆アルキル、フェニル等を示す)を、Xは炭素原子で、R₂、R₃、R₄およびR₅はそれぞれH等を、またはR₄とR₅とでアリールを形成してもよい。] また、これらの公報には、kが0で、lが2で、mが1で、R₆がフェニルで、R₇がC₁₋₆アルキルで、Xが炭素原子で、R₂およびR₃がHで、R₄とR₅とでアリールを形成している組み合わせに関する記載はない。また、EP-A-445974に、側鎖にアシル化されたアミンを有するスピロ化合物が記載されているが、シグマ受容体リガンドに関するも

のであり、ノシセプチン受容体結合剤に関する記載はない。

【化15】



[式中、AおよびBはそれぞれH等を、Qは結合手等を、R¹は炭化水素基を、R²およびR³はそれぞれH等を示す。]

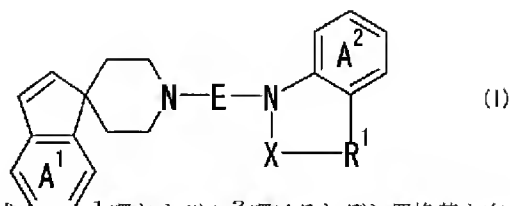
【0004】

【発明が解決しようとする課題】ノシセプチン受容体結合剤は、各種中枢神経系の疾患、痛み、リウマチ、過敏性腸疾患、排尿障害、尿失禁、尿崩症、多尿症、低血圧、肥満等の予防と治療に有用であることが期待できる。本発明は、ノシセプチン受容体結合作用に基づく中枢神経系疾患等の予防・治療剤として有用な新規スピロ化合物等を提供するものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ノシセプチン受容体結合作用を有する化合物について鋭意検討した結果、下記式(Ia)で表される化合物またはその塩などが優れたノシセプチン受容体結合活性などを有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、(1)式(I)

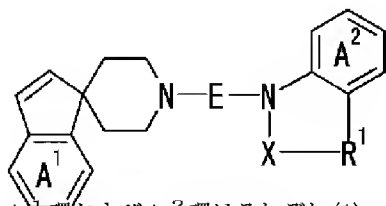
【化16】



[式中、A¹環およびA²環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、---は単結合または二重結合を示す。]で表される化合物またはその塩(但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペ

リジン-1'-イル) プロピル] -4-ピペリジンカルボキサミドを除く)、(2) R^1 が置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基である上記(1)記載の化合物、(3) 式(I)の化合物が、式

【化17】

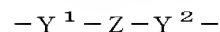


[式中、 A^1 環および A^2 環はそれぞれ(1)ハロゲン原子、(2)(1')ハロゲン原子、(2')ニトロ基、(3')シアノ基、(4')ヒドロキシ基、(5')チオール基、(6')スルホ基、(7')スルフィノ基、(8')ホスホノ基、(9')モノー、ジーもしくはトリ-ハロゲン- C_{1-6} アルキル基、(10')オキシ基、(11')アミジノ基、(12')イミノ基、(13')炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含むいてもよい3~6員の環状アミノ基、(14') C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(15') C_{1-6} アルコキシ基、(16') C_{1-6} アルキルチオ基、(17')カルボキシ基、(18') C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(19') C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、(20') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(21') C_{7-11} アラルキルオキシ-カルボニル基、(22')チオカルバモイル基、(23') C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(24') C_{1-6} アルキルスルホニル基、(25')スルファモイル基またはモノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基、(26') C_{6-10} アリールスルファモイル基、(27') C_{6-10} アリール基、(28') C_{6-10} アリールオキシ基、(29') C_{6-10} アリールチオ基、(30') C_{6-10} アリールスルフィニル基、(31') C_{6-10} アリールスルホニル基、(32') C_{6-10} アリール-カルボニル基、(33') C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ基、(34')ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、(35')式-CONR³R⁴(式中、R³およびR⁴はそれぞれ(1'')水素原子、(2'') (1'')ハロゲン原子、(2'')ニトロ基、(3'')シアノ基、(4'')ヒドロキシ基、(5'')チオール基、(6'')スルホ基、(7'')スルフィノ基、(8'')ホスホノ基、(9'')ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(10'')オキシ基、(11'')アミジノ基、(12'')イミノ基、(13'')式-NR⁵R⁶(式中、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{6-10} アリール基を示すか、またはR⁵とR⁶は隣接する窒素原子とともに3~8員の含窒素複素環を示す)で表される基、(14'') C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(15'')ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アル

コキシ基、(16'') C_{1-6} アルキルチオ基、(17'')カルボキシ基、(18'') C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(19'') C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、(20'') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(21'') C_{7-11} アラルキルオキシ-カルボニル基、(22'')カルバモイル基、(23'')チオカルバモイル基、(24'')モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(25'') C_{6-10} アリール-カルバモイル基、(26'') C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(27'') C_{1-6} アルキルスルホニル基、(28'')スルファモイル基、(29'')モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基、(30'') C_{6-10} アリールスルファモイル基、(31'') C_{6-10} アリールオキシ基、(32'') C_{6-10} アリールチオ基、(33'') C_{6-10} アリールスルフィニル基、(34'') C_{6-10} アリールスルホニル基、(35'') C_{6-10} アリール-カルボニル基、(36'') C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ基、(37'')ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、(38'')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5~12員の複素環基、および(39'')ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルコキシまたは C_{1-3} アルキレンジオキシで1~3個置換されていてもよい C_{6-10} アリール基から選択される置換基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、または(3'')オキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{7-11} アラルキル基で1~4個置換されていてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む5~12員の複素環基を示すか、またはR³とR⁴は隣接する窒素原子とともに(i)ヒドロキシ基、(ii)シアノ基、(iii) C_{1-3} アシル基および(iv)式-W-R⁷[式中、Wは結合手または原子数1~3の2価の基を示し、R⁷はハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびメチレンジオキシから選択される置換基を1~2個有していてもよい5~6員環を示す]から選択される置換基を有していてもよい3~8員の含窒素複素環を形成してもよい。)で表される基、(36')式-NR³R⁴(式中、R³およびR⁴は前記と同意義を示す)で表される基、(37')式-NHCONR³R⁴(式中、R³およびR⁴は前記と同意義を示す)で表される基、(38')式-NR³COR⁴(式中、R³およびR⁴は前記と同意義を示す)で表される基、(39')式-NR³SO₂R⁴(式中、R³およびR⁴は前記と同意義を示す)で表される基および(40') C_{6-10} アリール基を1~3個有していてもよい C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する複素環基から

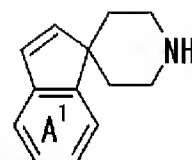
なる群〔以下、置換基群Aと称する〕から選択される置換基を1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基、(3)置換基群Aから選択される置換基を有していてもよいアミノ基、(4)C₁₋₃アシルアミノ基、(5)置換基群Aから選択される置換基を1～3個有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基および(6)C₁₋₃アルキレンジオキシ基から選択される置換基を1～2個有していてもよいベンゼン環を示し；Eは置換基群Aから選択されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し；XはCOまたはSO₂を示し；R¹は置換基群Aから選択される置換基をそれぞれ1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基、または置換基群Aから選択される置換基を1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基および置換基群Aからなる群から選択される置換基を有していてもよい5～12員の複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく；- - -は単結合または二重結合を示す。〕で表される化合物である上記(1)記載の化合物またはその塩〔但し、N-〔3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジんカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジんカルボキサミドを除く〕、(4)R¹が置換基を有していてもよい炭化水素基である上記(1)記載の化合物、(5)R¹が置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基である上記(1)記載の化合物、(6)R¹が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基または置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である上記(1)記載の化合物、(7)EがC₂₋₆アルキレン基である上記(1)記載の化合物、(8)A²環と縮合する環が5ないし8員環である上記(1)記載の化合物、(9)縮合環を形成するときのR¹が式-Y¹-Z-Y²-〔式中、Y¹およびY²はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y¹およびY²の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示す。〕で表される基である上記(1)記載の化合物。(10)A¹環が無置換ベンゼン環で、A²環がハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる

1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を、EがC₂₋₆アルキレン基で、R¹が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基もしくは置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、またはR¹が式



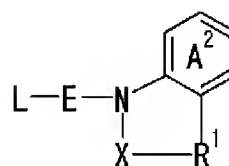
(式中、Y¹およびY²はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y¹およびY²の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示す。)で表される基を示してA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい上記(1)記載の化合物、(11)上記(1)記載の化合物のプロドラッグ、(12)式

【化18】



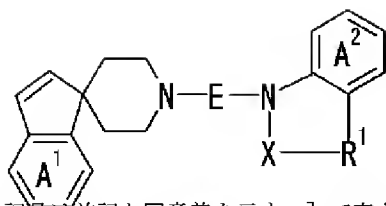
〔式中、A¹環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、- - -は単結合または二重結合を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

【化19】



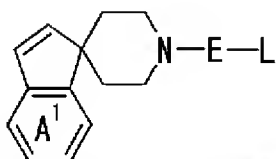
〔式中、Lは脱離基を示し、A²環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

【化20】



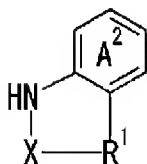
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（但し、N-〔3-（インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-（3-クロロフェニル）-N-〔3-（インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-4-ピペリジンカルボキサミドを除く）の製造法、（13）

【化21】



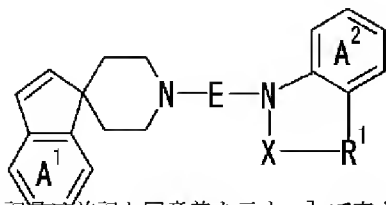
〔式中、Lは脱離基を示し、A¹環は置換基を有しているもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有しているもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、- - -は単結合または二重結合を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

【化22】



〔式中、A²環は置換基を有しているもよいベンゼン環を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい芳香族複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

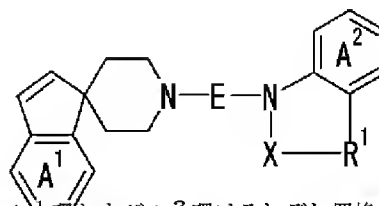
【化23】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（但し、N-〔3-（インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-1-

メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-（3-クロロフェニル）-N-〔3-（インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-4-ピペリジンカルボキサミドを除く）の製造法、（14）上記（1）記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、（15）上記（1）記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤、（16）式

【化24】



〔式中、A¹環およびA²環はそれぞれ置換基を有しているもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有しているもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有しているもよい縮合環を形成してもよく、- - -は単結合または二重結合を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤、（17）ノシセプチン受容体拮抗剤である上記（15）または（16）記載のノシセプチン受容体結合剤、（18）ノシセプチン受容体に関する疾患の予防・治療剤である上記（15）または（16）記載のノシセプチン受容体結合剤、（19）中枢神経系疾患予防・治療剤である上記（15）または（16）記載のノシセプチン受容体結合剤、（20）痛みの予防・治療剤である上記（15）または（16）記載のノシセプチン受容体結合剤、（21）哺乳動物に対して上記（15）または（16）記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とするノシセプチン受容体に関する疾患の予防・治療方法、（22）哺乳動物に対して上記（15）または（16）記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする中枢神経系疾患の予防・治療方法、（23）哺乳動物に対して上記（15）または（16）記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする痛みの予防・治療方法、（24）ノシセプチン受容体に関する疾患の予防・治療剤を製造するための上記（15）または（16）記載のノシセプチン受容体結合剤の使用、（25）中枢神経系疾患の予防・治療剤を製造するための上記（15）または（16）記載のノシセプチン受容体結合剤の使用、および（26）痛みの予防・治療剤を製造するための上記（15）または（16）記載のノシセプチン受

容体結合剤の使用等に関する。

【0006】 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式-脂肪族炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、炭素数1ないし16個のものが好ましい。具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基およびアリール基等が用いられる。「アルキル基」は、例えば低級アルキル基等が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が汎用される。「アルケニル基」は、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルおよび2, 2-ジメチル-ペンテ-4-エニル等の C_{2-7} アルケニル基等が汎用される。「アルキニル基」は、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギルおよび1-プロピニル等の C_{2-6} アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニルおよびアダマンチル等の C_{3-10} シクロアルキル基等が汎用される。「シクロアルケニル基」は、例えば低級シクロアルケニル基が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニルおよびイソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等が汎用される。「シクロアルキルアルキル基」は、例えば低級シクロアルキルアルキル基が好ましく、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチル等の C_{4-9} シクロアルキルアルキル基等が汎用される。「シクロアルケニルアルキル基」は、例えば低級シクロアルケニルアルキル基が好ましく、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキセニルプロピル、シクロヘプテニルメチル、シクロヘプテニルエチルおよびビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-5-エン-2-イルメチル等などの C_{4-9} シクロアルケニルアルキル基等が汎用される。「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニルおよび2-アンスリル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用される。また、 R^1 ならびに下記の R^3 および R^4 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、上記「シクロアルキル基」または「シクロアルキルアルキル基」のシクロアルキル基がベンゼン環と縮合して形成される基（例、インダニ

ル等の多環式炭化水素基）を包含する。

【0007】 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ-低級アルキル基（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ- C_{1-6} アルキル基等）、オキソ基、アミジノ基、イミノ基、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の C_{1-3} アルキレンジオキシ基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ基等）、カルボキシ基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基等）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基等）、アラキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11} アラキルオキシ-カルボニル基等）、チオカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の C_{1-6} アルキルスルフィニル基）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル基）、スルファモイル基、モノ-低級アルキルスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、ジ-低級アルキルスルファモイル基（例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、アリールスルファモイル基（例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等の C_{6-10} アリールスルファモイル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等）、アリールオキシ基

(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等)、アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の C_{6-10} アリールチオ基等)、アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の C_{6-10} アリールスルフィニル基等)、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の C_{6-10} アリールスルホニル基等)、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の C_{6-10} アリールカルボニル基等)、アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基(例えば、式-CONR³R⁴(式中、R³およびR⁴はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは置換基を有していてもよい複素環基を示すか、またはR³とR⁴は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。)で表される基)、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、式-NR³R⁴(式中、R³およびR⁴は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよいウレイド基(例えば、式-NHCONR³R⁴(式中、R³およびR⁴は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよいカルボキサミド基(例えば、式-NR³COR⁴(式中、R³およびR⁴は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよいスルホナミド基(例えば、式-NR³SO₂R⁴(式中、R³およびR⁴は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよい複素環基等が用いられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、ピリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2-オキソアゼピニル、フリル、デカヒドロイソキノリル、キノリニル、インドリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、モルホリニル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する、5~12員の、単環式または縮合複素環基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」が有していてもよい「置換基」としては、下記R¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。ただし、該「置換基を有していてもよい複素環基」が有する「置換基」が複素環基または複素環基を有する炭化水素基である場合は該複素環基は無置換である。該置換基として、好ましくは C_{6-10} アリール基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、特に好ましくは C_{6-10} アリール基を1~3個有していてもよい C_{1-3} アルキル基(例、ベンジル、

トリチル等)である。

【0008】R³およびR⁴で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば上記のR¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の C_{1-6} アルキル基;クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ- C_{1-6} アルキル基等)、オキソ基、アミノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、式-NR⁵R⁶(式中、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等)もしくは C_{6-10} アリール基(例、フェニル等)を示すか、またはR⁵とR⁶は隣接する窒素原子とともに環(例、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾリン、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ジヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン等の3~8員(好ましくは5~6員)の含窒素複素環)を形成してもよい。)で表される基)、アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の C_{1-3} アルキレンジオキシ基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ基、トリフルオロメトキシ等のトリ-ハロゲノ- C_{1-6} アルコキシ基等)、低級アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ基等)、カルボキシル基、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル;アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_{1-6} アルキルカルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ;アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基等)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル基等)、アラキルオキシ

カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11} アラルキルオキシカルボニル基等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノー C_{1-6} アルキルカルバモイル基等）、ジ低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基等）、アリールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等の C_{6-10} アリールカルバモイル基等）、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の C_{1-6} アルキルスルフィニル基）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル基）、スルファモイル基、モノー低級アルキルスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノー C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、ジ低級アルキルスルファモイル基（例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、アリールスルファモイル基（例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等の C_{6-10} アリールスルファモイル基等）、アリーロキシ基（例えば、フェニロキシ、ナフチロキシ等の C_{6-10} アリーロキシ基等）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の C_{6-10} アリールチオ基等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の C_{6-10} アリールスルフィニル基等）、アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の C_{6-10} アリールスルホニル基等）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の C_{6-10} アリールカルボニル基等）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基等）、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5員～12員の複素環基（例えば、ピリジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、2-オキソアゼピニル、フリル、デカヒドロイソキノリル、キノリル、インドリル、イソキノリル等）、置換基を有していてもよいアリール基等が用いられる。該「置換基を有していてもよいアリール基」のアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等が挙げられる。該 C_{6-10} アリール基は、例えば

ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル等）、アミノスルホニル、低級（ C_{1-3} ）アルコキシ（例、メトキシ等）または低級（ C_{1-3} ）アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ等）等から選択される置換基を置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なってもよい。

【0009】 R^3 および R^4 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば下記の R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のもの等が用いられる。

「置換基」としては、例えば、オキソ基、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル基等）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等の C_{7-11} アラルキル基等）が挙げられる。該置換基の数は、1～5個、好ましくは1～4個であり、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なってもよい。

【0010】上記 R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子とともに形成する環としては、例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい3ないし8員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環は単環式複素環でも縮合複素環でもよい。単環式複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾリン、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ジヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン等が挙げられる。縮合複素環としては、例えばデカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン等が挙げられる。これらの環は置換基を有していてもよく、該置換基としては、(i)ヒドロキシ基、(ii)シアノ基、(iii) C_{1-3} アシル基（例、アセチル等）および(iv)式-W- R^7 〔式中、Wは結合手または原子数1～3の2価の基（例、メチレン、エチレン、ビニレン、プロペニレン、 $-CH_2-NH-$ 等）を示し、 R^7 はハロゲン原子（例、塩素、臭素等）、 C_{1-3} アルキル（例、メチル等）、 C_{1-3} アルコキシ（例、メトキシ等）およびメチレンジオキシから選択される置換基を1～2個有していてもよい5～6員環を示す〕で表され

る基が挙げられる。置換基の数は1～3個が好ましく、置換基数が2以上の場合、各置換基は同一または異なっているともよい。

【0011】 R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む、5～12員の、芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基等が挙げられる。

【0012】該「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基等が挙げられる。「芳香族単環式複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基等が挙げられる。「芳香族縮合複素環基」としては、例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8～12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）等が挙げられる。

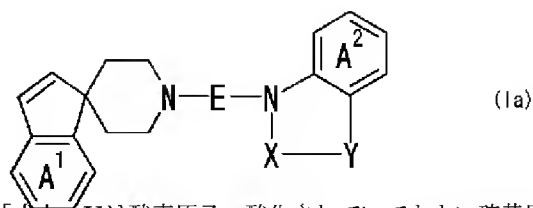
【0013】該「飽和または不飽和の非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロ

フリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼパニル、チアゼパニル、アゾカニル、オキシカニル、チオカニル、オキサゾカニル、チアゾカニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。これらは、オキシ置換されていてもよく、例えば2-オキシアゼチジニル、2-オキシピロリジニル、2-オキシピペリジニル、2-オキシアゼパニル、2-オキシアゾカニル、2-オキシテトラヒドロフリル、2-オキシテトラヒドロピラニル、2-オキシチオラニル、2-オキシチアニル、2-オキシピペラジニル、2-オキシアゼパニル、2-オキシアゾカニル、2-オキシオキサゼパニル、2-オキシチエパニル、2-オキシチアゼパニル、2-オキシアゾカニル、2-オキシオキシカニル、2-オキシチオカニル、2-オキシオキサゾカニル、2-オキシチアゾカニル等でもよい。好ましくは2-オキシピロリジニル等の5員非芳香族複素環基である。 R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個（好ましくは1または2個）含む5ないし7員（好ましくは5または6員、より好ましくは5員）の非芳香族複素環基が好ましい。

【0014】 R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの、および該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が用いられる。 R^1 、 R^3 および R^4 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、それぞれ前記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合各置換基は同一または異なっているともよい。

【0015】 R^1 は A^2 環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。かかる場合の化合物（Ia）としては、例えば下式で表される。

【化25】



【式中、Yは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子もしくは置換基を有していてもよいイミノ基を介在していてもよく、置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化

水素基、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩。Yで示される「置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、前記R¹で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基等が挙げられ、「2価の鎖状炭化水素基」としては、前記Eで示される「オキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「2価の鎖状炭化水素基」と同様のものが挙げられる。かかる「2価の鎖状炭化水素基」としては、C₁₋₃アルキレン（メチレン、エチレン、プロピレン）、C₂₋₃アルキニレン（エチニレン等）等のC₁₋₃鎖状炭化水素基等が好ましい。「置換基を有していてもよいイミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様の基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいイミノ基」の「置換基」として好ましくは、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基等である。該「C₁₋₆アルキル基」、「C₆₋₁₀アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記R¹で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。「介在していてもよい」とは、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子および置換基を有していてもよいイミノ基から選ばれる1~3個のヘテロ原子を、2価の鎖状炭化水素基の両端または内部に有していてもよいことを意味する。

【0016】縮合環を形成するときのR¹またはYとしては、式
 $-Y^1-Z-Y^2-$

[式中、Y¹およびY²はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y¹およびY²の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示す。]で表される基が好ましい。Y¹およびY²で示される「置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基」の「2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基」としては、C₁₋₃アルキレン（メチレン、エチレン、プロピレン）、C₂₋₃アルキニレン（エチニレン等）等が挙げられる。Y¹およびY²で示される「置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、前記R¹で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基等が挙げられる。A²環と縮合する環は5ないし8員環が好ましい。該縮合環としては、例えば、オキシインドール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロベンズアゼピノン、テトラヒドロベンズアゾシノン、ベンズイミダゾリノン、ジヒドロキノキサリノン、ベンズオキサジノン、ベンズチア

ジノン、ベンズジアゼピノン、ベンズオキサゼピノン、ベンズチアゼピノン、ベンズジアゾシノン、ベンズオキサゾシノン、ベンズチアゾシノンなどが挙げられる。

【0017】A¹環およびA²環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等のC₁₋₃アシルアミノ基等）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃アルキレンジオキシ基等）等から選ばれる1ないし2個の置換基を置換可能な位置に有していてもよいベンゼン環を示す。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記で詳述したものと同様のものが用いられる。該「置換基を有していてもよいアミノ基」は、置換基として例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」等を1または2個有していてもよいアミノ基等が挙げられる。この「アミノ基」が有していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基等である。該「C₁₋₆アルキル基」、「C₆₋₁₀アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記R¹で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。該「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」の「低級アルコキシ基」は、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等を示し、置換基として、例えば前記R¹で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1~3個有していてもよい。A¹環およびA²環は、それぞれ例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素等）、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル等）およびC₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ等）から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環等が好ましい。

【0018】Eで示される「オキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「2価の鎖状炭化水素基」としては、例えばC₁₋₆アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレン等）、C₂₋₆アルケニレン基（例、エチニレン等）、C₂₋₆アルキニレン基（例、エチニレン等）等が挙げられる。該「2価の鎖状炭化水素基」は前記R¹で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基を1~3個有していてもよい。Eは、C₂₋₆アルキレン基が好ましく、トリメチレンがより好ましい。

【0019】本発明の式（I）で表される化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫

酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など)等のほか、塩基との塩(たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩)を形成していてもよい。尚、一般式(I)で表される化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、それぞれ塩、水和物も含め化合物(I)と称する。

【0020】化合物(I)のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物

(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することが

できる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。化合物

(I)のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物(I)のプロドラッグがカルボキシ基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩が挙げられる。化合物

(I)のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。また、化合物(I)のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。化合物

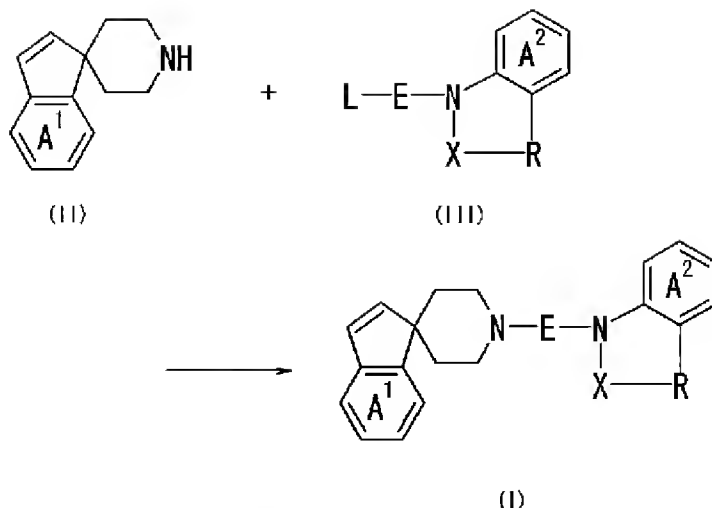
(I)は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があるが、これら不斉炭素に関しR配置、S配置のいずれも本発明に包含される。

【0021】化合物(I)は、例えば以下に示される方法等によって製造される。なお、化合物(I')は化合物(I)に含まれる化合物である。また、反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のもの等が挙げられる。化合物(II)、(III)、(III')、(IV)、(IV')、(V)、(V')、(VI)および(VII)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはそれに準じた方法に従って製造することもできる。

【0022】製造法1

下式で示すとおり、化合物(II)と化合物(III)とを反応させることにより化合物(I)を製造することができる。

【化26】



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

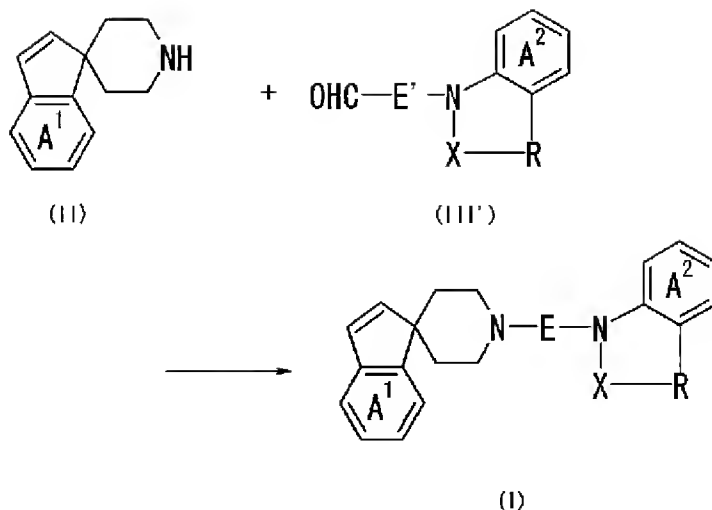
Lで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例えば、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁～6アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆～10アリールスルホニルオキシなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよいC₆～10アリールスルホニルオキシ」の置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁～6アルキルおよびハロゲン化されていてもよいC₁～6ハロゲン化アルコキシから選ばれる1～3個の置換基が挙げられる。「置換基を有していてもよいC₆～10アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。この反応は、通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえばエーテル系溶媒（例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、ハロゲン系溶媒（例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど）、芳香族系溶媒（例、トルエン、クロロベンゼン、

キシレンなど）、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は通常化合物（II）に対し、化合物（III）0.2ないし5当量、好ましくは0.5ないし2当量反応させることにより行われる。反応温度は-20℃から150℃、好ましくは0℃ないし室温であり、反応時間は通常5分から100時間である。また、この反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。

【0023】製造法2

下式で示すとおり、化合物（II）と化合物（III'）とを反応させることにより化合物（I）を製造することができる。

【化27】



[式中、E'はEから炭素1個を減じた基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

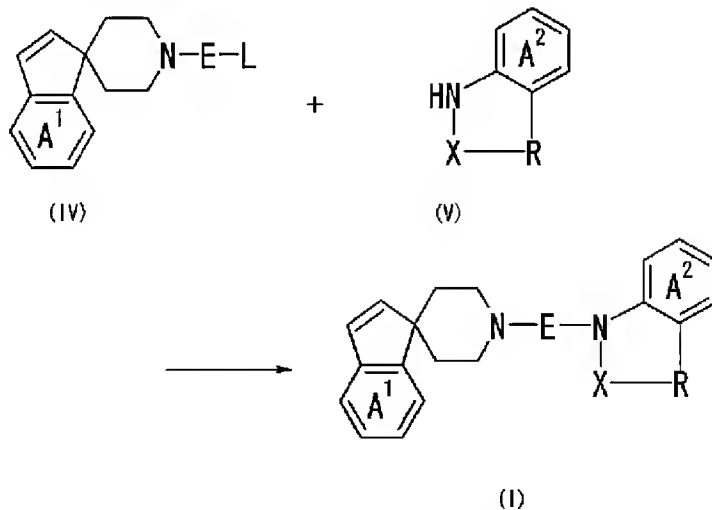
化合物(II)と化合物(III')との反応における還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。これらの還元剤の使用量は化合物(II)に対し通常0.1～1.0当量、好ましくは0.5～2当量である。反応温度は-20～50℃、好ましくは0℃～室温であり、反応時間は通常5分間から100時間である。接触還元法は触媒量のラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属接触と不活性

溶媒中(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール性溶媒)、室温ないし100℃、水素圧が1気圧から100気圧において、1ないし100時間反応させることにより得られる。

【0024】製造法3

下式で示すとおり、化合物(IV)と化合物(V)とを反応させることにより化合物(I)を製造することができる。

【化28】



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

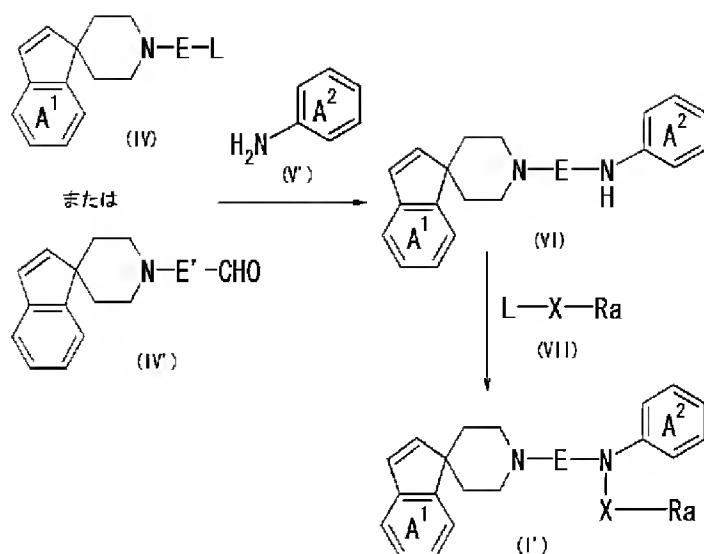
すなわち、化合物(IV)と化合物(V)とを製造法1と同様の方法で反応させることにより化合物(I)を製造することができる。

【0025】製造法4

下式で示すとおり、化合物(IV)または化合物(IV')

と化合物(V)とを反応させることにより化合物(VI)を製造し、化合物(VI)と化合物(VII)とを反応させることにより化合物(I') (化合物(I)においてRが置換基を有していてもよい炭化水素基であるもの)を製造することができる。

【化29】



[式中、Raは置換基を有していてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

すなわち、製造法1と製造法2と同様の方法で化合物(VI)を製造し、化合物(VI)と化合物(VII)とを製造法1と同様の方法で反応させることにより化合物(I')を製造することができる。

【0026】上記各反応における生成物(I)、(I')は、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。また、化合物(I)、(I')の各原料化合物は、反応液のまま、あるいは粗精製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の方法により容易に精製することもできる。本発明の化合物(I)は、優れたノシセプチン受容体結合作用、ノシセプチン受容体拮抗作用を有し、ノシセプチン受容体に関与する疾患、例えば、中枢神経系の疾患(例、アルツハイマー病、痴呆、不安、ストレス、分裂病、パーキンソン病、うつ病、てんかん、けいれん、精神病、舞踏病、学習障害、多動、リズム障害等)、痛み、リウマチ、過敏性腸疾患、排尿障害、尿失禁、尿崩症、多尿症、低血圧、肥満の予防および/または治療に対して有効であり、これらの疾患の予防・治療剤として用いられる。本発明の化合物(I)は、他の予防・治療剤(例、他の中枢神経系疾患の予防・治療剤)と組み合わせて用いてもよい。

【0027】化合物(I)は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、点鼻剤、坐剤、徐放剤、貼布剤、チューインガム等として、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安

全に投与することができる。化合物(I)の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えばアルツハイマー病治療剤として、成人(体重50kg)に対し、経口剤として投与する場合、有効成分として化合物(I)を1日当たり約5ないし約1000mg、好ましくは約10ないし600mg、さらに好ましくは約10ないし300mg、とりわけ好ましくは約15ないし150mgであり、1日当たり1回または2から3数回にわけて投与することができる。本発明の化合物(I)を、他剤と組み合わせる場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容される担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品(例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品(例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど)なども本発明の医薬組成物に含まれる。本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤におけ

る溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

【0028】賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

【0029】

【発明の実施の形態】以下に参考例、合成例、実施例、実験例、製剤例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルはバリアン社Gemini-200 (200MHz)を用い、テトラメチルシラ

ンを内部標準として測定した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、sはシングレット、dはダブルット、tはトリプレット、mはマルチプレット、bsは幅広く広がったシングレットを示す。

【0030】

【実施例】参考例1

ビス(2-クロロエチル)カルバミド酸tert-ブチル
二炭酸ジ-tert-ブチル(21.83g)の塩化メチレン(200ml)溶液にビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(35.70g)とトリエチルアミン(28ml)を室温に加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物(26.49g)を無色油状物質として得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.48 (9H, s), 3.55-3.75 (8H, m)。

【0031】参考例2

(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)カルバミド酸tert-ブチル
インデン(5.81g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に1Nリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン(100ml)溶液を0℃に加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物にビス(2-クロロエチル)カルバミド酸tert-ブチル(12.11g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液を0℃に加え、0℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液に活性炭を加え、ろ過し、濃縮した。残留物をヘキサンで洗い、表題化合物(6.68g)を無色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.25-1.40 (2H, m), 1.51 (9H, s), 2.01 (2H, dt, $J = 4.4, 17.6 \text{ Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 7.15-7.40 (4H, m)。

【0032】参考例3

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩
(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)カルバミド酸tert-ブチル(2.00g)にトリフルオロ酢酸(4ml)を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヘキサンとエーテルを加え、析出物をろ取り、エーテルで洗い、表題化合物(1.97g)を無色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})\delta$: 1.50-1.65 (2H, m), 2.32 (2H, dt, $J = 4.0, 14.2 \text{ Hz}$), 3.25-3.70 (4H, m), 6.95 (1H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 7.25-7.55 (4H, m)。

【0033】参考例4

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリ

フルオロ酢酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (150mg) のエタノール (10m l) 溶液に10%パラジウム炭素 (100mg) を加え、水素雰囲気下 (4気圧)、室温で3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮し、表題化合物 (147mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.70-1.85 (2H, m), 2.05 (2H, dt, J = 4.8, 12.8 Hz), 2.15 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.10-3.50 (4H, m), 7.10-7.30 (4H, m)。

【0034】参考例5

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] アニリン

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (748mg) に1N水酸化ナトリウム水溶液 (5m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン (5m l) 溶液に1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (0. 004m l) とアクロレイン (0. 186m l) を-15℃で加え、-15℃で1時間攪拌した。反応混合物にアニリン (0. 228m l) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1060mg) を-15℃で加え、-15℃で30分間、室温で24時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、表題化合物 (455mg) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30-1.50 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 3.24 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.60-6.70 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.45 (6H, m)。

【0035】参考例6

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

アニリン (4. 66g) と1-メチル-2-ピロリドン-4-カルボン酸 (7. 15g) のジメチルホルムアミド (50m l) 溶液に1-ヒドロキシベンズトリアゾール (7. 43g) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (14. 38g) を室温で加え、室温で40分間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル=1: 9で溶出) で精製し、エーテルで洗い、表題化合物 (9. 47g) を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.50-3.95 (2H, m), 2.88 (3H, s),

3.15-3.35 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J = 9.6, 9.6 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 7.0, 9.6 Hz), 7.05-7.60 (5H, m)。

【0036】参考例7

N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド (2. 18g) のジメチルホルムアミド (20m l) 溶液に水素化ナトリウム (60%鉱油懸濁液800mg) を0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン

(1. 978m l) を0℃で加え、0℃で30分間、室温で30分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル=1: 9で溶出) で精製し、表題化合物 (2. 69g) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.95-3.30 (2H, m), 3.56 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.50-3.70 (1H, m), 3.85 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.10-7.25 (2H, m), 7.30-7.55 (3H, m)。

【0037】参考例8

N-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

4-クロロアニリン (1. 78g) と1-メチル-2-ピロリドン-4-カルボン酸 (2. 00g) のジメチルホルムアミド (20m l) 溶液に1-ヒドロキシベンズトリアゾール (2. 08g) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (4. 02g) を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をエーテルとアセトンで洗って表題化合物 (2. 64g) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.72 (3H, s), 3.20-3.65 (5H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m)。

【0038】参考例9

N-(4-クロロフェニル)-N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

N-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド (1011mg) のジメチルホルムアミド (8m l) 溶液に水素化ナトリウム (60%鉱油懸濁液320mg) を0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン (0. 791m l) を0℃で加え、0℃で30分間、室温で30分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで

乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとメタノール：酢酸エチル＝１：１０で溶出）で精製し、表題化合物（１１３０ｍｇ）を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.95-2.15 (2H, m), 2.25 (1H, dd, J = 9.6, 16.8 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 8.8, 16.8 Hz), 2.78 (3H, s), 2.90-3.20 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.35-7.55 (2H, m).

【００３９】参考例１０

N-（４-フルオロフェニル）-１-メチル-５-オキソ-３-ピロリジンカルボキサミド

４-フルオロアニリン（１．３２４ｍｌ）と１-メチル-２-ピロリドン-４-カルボン酸（２．００ｇ）のジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）溶液に１-ヒドロキシベンズトリアゾール（２．０８ｇ）と１-エチル-３-（３-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（４．０２ｇ）を室温に加え、室温で１時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をエーテルとアセトンで洗って表題化合物（２．２６ｇ）を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.72 (3H, s), 3.20-3.70 (5H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m).

【００４０】参考例１１

N-（３-クロロプロピル）-N-（４-フルオロフェニル）-１-メチル-５-オキソ-３-ピロリジンカルボキサミド

N-（４-フルオロクロロフェニル）-１-メチル-５-オキソ-３-ピロリジンカルボキサミド（９４５ｍｇ）のジメチルホルムアミド（８ｍｌ）溶液に水素化ナトリウム（６０％鉱油懸濁液３２０ｍｇ）を０℃に加え、０℃で３０分間攪拌した。反応混合物に１-ブロモ-３-クロロプロパン（０．７９１ｍｌ）を０℃に加え、０℃で３０分間、室温で３０分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとメタノール：酢酸エチル＝１：９で溶出）で精製し、表題化合物（１１３０ｍｇ）を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.95-2.15 (2H, m), 2.24 (1H, dd, J = 9.6, 16.8 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 12.4, 16.8 Hz), 2.89 (3H, s), 3.20 (2H, t, J = 9.2 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.00-7.30 (4H, m).

【００４１】参考例１２

１-（３-クロロプロピル）-３, ４-ジヒドロ-２（１H）-キノリノン
３, ４-ジヒドロ-２（１H）-キノリノン（１．４７

g）のジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）溶液に水素化ナトリウム（６０％鉱油懸濁液４００ｍｇ）を室温に加え、室温で２０分間攪拌した。反応混合物に１-ブロモ-３-クロロプロパン（０．９８９ｍｌ）を室温に加え、室温で１．５時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１で溶出）で精製し、表題化合物（１．７３ｇ）を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDC1₃) δ: 2.05-2.25 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.95-7.40 (4H, m).

【００４２】参考例１３

１-（３-クロロプロピル）-１, ３, ４, ５-テトラヒドロ-２H-１-ベンズアゼピン-２-オン

１, ３, ４, ５-テトラヒドロ-２H-１-ベンズアゼピン-２-オン（１．６１ｇ）のジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）溶液に水素化ナトリウム（６０％鉱油懸濁液４００ｍｇ）を室温に加え、室温で３０分間攪拌した。反応混合物に１-ブロモ-３-クロロプロパン

（０．９８９ｍｌ）を室温に加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１で溶出）で精製し、表題化合物（２．０５ｇ）を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.95-2.35 (6H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70-4.20 (2H, m), 7.10-7.40 (4H, m).

【００４３】参考例１４

４-（３-クロロプロピル）-２H-１, ４-ベンゾオキサジン-３（４H）-オン

２H-１, ４-ベンゾオキサジン-３（４H）-オン（１．４９ｇ）のジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）溶液に水素化ナトリウム（６０％鉱油懸濁液４００ｍｇ）を室温に加え、室温で１．５時間攪拌した。反応混合物に１-ブロモ-３-クロロプロパン（０．９８９ｍｌ）を室温に加え、室温で１６時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１で溶出）で精製し、表題化合物（１．９６ｇ）を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDC1₃) δ: 2.05-2.35 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.61 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m).

【００４４】参考例１５

4-(3-クロロプロピル)-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン

2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン

(1.65 g)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%鉱油懸濁液400 mg)を室温に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン(0.989 ml)を室温に加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1で溶出)で精製し、表題化合物(2.26 g)を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.00-2.40 (2H, m), 3.39 (2H, s), 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.17 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.95-7.45 (4H, m).

【0045】参考例16

1-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン

参考例12と同様の方法で、3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを用いて、表題化合物を無色液体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.05-2.35 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.94 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.65-7.20 (4H, m).

【0046】参考例17

[2-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]フェニル酢酸 tert-ブチル

参考例5と同様の方法でアニリンの代わりに(2-アミノフェニル)酢酸 tert-ブチルを用いて、表題化合物を無色液体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.35-1.45 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.86-2.03 (2H, m), 2.10-2.45 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 3.16-3.32 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.75-4.84 (1H, br), 6.64-6.78 (3H, m), 6.86 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05-7.43 (6H, m).

【0047】参考例18

1-(3-クロロプロピル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-2(1H)-オン

参考例12と同様の方法で、3,4,5,6-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-2(1H)-オンを用いて、表題化合物を無色液体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20-2.45 (9H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 3.45-3.65 (3H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 7.15-7.45 (4H, m).

【0048】参考例19

1-(3-クロロプロピル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

参考例12と同様の方法で、1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用いて、表題化合物を無色液体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.00-2.35 (2

H, m), 3.62 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.00-7.25 (4H, m).

【0049】参考例20

5-オキソ-1-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸

イタコン酸(3.90 g)と2-(2-アミノエチル)ピリジン(3.67 g)と水(3 ml)の混合物を150℃で2時間加熱した。残留物をイソプロパノールで洗い、表題化合物(4.09 g)を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.63 (1H, dd, J = 17.2, 10.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 17.2, 8.2 Hz), 2.93-3.41 (3H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.68-3.87 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m), 7.79 (1H, dt, J = 2.0, 7.7 Hz), 8.59-8.65 (1H, m).

参考例21

5-オキソ-1-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸

イタコン酸(3.90 g)と1-(2-アミノエチル)ピペリジン(3.85 g)と水(5 ml)の混合物を140℃で2時間加熱した。残留物をイソプロパノールと酢酸エチルで洗い、表題化合物(5.24 g)を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.50-2.10 (6H, m), 2.50-3.80 (12H, m), 4.15-4.35 (1H, m).

【0050】合成例1

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

スピロ[1H-インデン-1,4'-ピペリジン]トリフルオロ酢酸塩(405 mg)とN-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド(465 mg)のアセトニトリル(20 ml)溶液による化カリウム(226 mg)と炭酸カリウム(282 mg)を室温に加え、24時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルとメタノール:酢酸エチル=1:4で溶出)で精製し、エタノールに溶解し、フマル酸(108 mg)を加え、濃縮した。残留物をエーテルで洗い、表題化合物(463 mg)を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.10-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.00-3.80 (15H, m), 2.63 (3H, s), 6.59 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.60 (9H, m).

【0051】実施例1

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアセタミド フマル酸塩

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペ

リジン-1'-イル) プロピル] アニリン (80 mg) とピリジン (0.040 ml) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に塩化アセチル (0.021 ml) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに溶解し、フマル酸 (29 mg) を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (60 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.10-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (5H, m), 2.05-2.30 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 6.60 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.55 (9H, m).

【0052】実施例2

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル) プロピル]-5-オキソ-1, N-ジフェニル-3-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩 5-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジンカルボン酸 (108 mg) の塩化メチレン (1.06 ml) 溶液に塩化オキサリル (0.051 ml) とジメチルホルムアミド (0.004 ml) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。この反応液をN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル) プロピル] アニリン (145 mg) とピリジン (0.072 ml) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に室温に加え、室温で20分間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、酢酸エチルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (62 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.45 (2H, m), 1.80-4.05 (17H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05-7.70 (15H, m).

【0053】実施例3

1-アセチル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル) プロピル]-N-フェニル-4-ビペリジンカルボキサミド フマル酸塩 N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル) プロピル] アニリン (142 mg) とピリジン (0.072 ml) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸塩化物 (101 mg) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1:1 で溶出で溶出) で精製し、メタノールに溶解し、フマル酸 (29 mg) を加え、濃縮した。残留物をエーテルとヘキサンの混合溶液で洗い、表題化合物 (116 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.10-2.80 (17H, m), 1.94 (3H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.50-3.80 (3H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 6.59 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.60 (9H, m).

【0054】実施例4

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル) プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン トリフルオロ酢酸塩 (138 mg) とN-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド (157 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液による化カリウム (76 mg) と炭酸セシウム (448 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (2 mg) を室温に加え、80℃で18時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1:1 で溶出) で精製し、酢酸エチルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (115 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.55-3.80 (19H, m), 2.06 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.70 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.05-7.60 (9H, m).

【0055】実施例5

N-(4-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル) プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン トリフルオロ酢酸塩 (300 mg) とN-(4-クロロフェニル)-N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド (395 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液による化カリウム (166 mg) と炭酸カリウム (553 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) を室温に加え、80℃で24時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1:4 で溶出) で精製し、酢酸エチルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (420 mg)

g) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.40-4.30 (14H, s), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.45 (4H, m), 7.45-7.65 (4H, m).

【0056】実施例6

N-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (299 mg) と N-(3-クロロプロピル)-N-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド (375 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液による化カリウム (166 mg) と炭酸カリウム (553 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) を室温で加え、80℃で16時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル=1:4で溶出) で精製し、酢酸エチルとエーテルの混合溶液に溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (335 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.60 (8H, m).

【0057】実施例7

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-(メチルスルホニル)-N-フェニル-4-ピペリジンカルボキサミド フマル酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (300 mg) と N-(3-クロロプロピル)-1-(メチルスルホニル)-N-フェニル-4-ピペリジンカルボキサミド (358 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液による化カリウム (166 mg) と炭酸セシウム (1.30 g) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) を室温で加え、80℃で89時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル=1:1で溶出) で精製し、酢酸エチルに溶解し、フマル酸 (102 mg) を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (176 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.45-3.80 (21H,

m), 2.76 (3H, m), 6.61 (2H, s), 6.45-6.75 (3H, m), 6.85 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.60 (6H, m).

【0058】実施例8

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (300 mg) と 1-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン (224 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液による化カリウム (166 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) と炭酸セシウム (1.30 g) を室温で加え、80℃で15時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (247 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.15-3.70 (6H, m), 4.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.95-7.45 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz).

【0059】実施例9

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (300 mg) と 1-(3-クロロプロピル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン (238 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液による化カリウム (166 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) と炭酸カリウム (553 mg) を室温で加え、80℃で18時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル=1:10で溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (258 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.70-4.00 (18H, m), 6.88 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (8H, m).

【0060】実施例10

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-2H-1,4-ベン

ゾオキサジン-3 (4H) -オン 塩酸塩

1H-インデン-1-スプロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (299mg) と 4-(3-クロロプロピル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H) -オン (226mg) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液によう化カリウム (166mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3mg) と炭酸カリウム (553mg) を室温に加え、80℃で20時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (316mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.35-2.70 (2H, m), 3.10-3.70 (6H, m), 4.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.68 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.00-7.45 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz).

【0061】実施例11

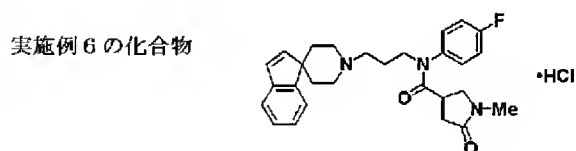
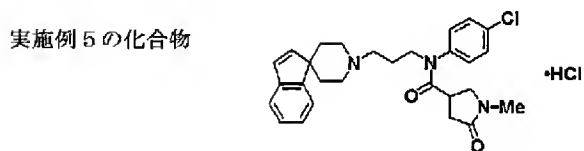
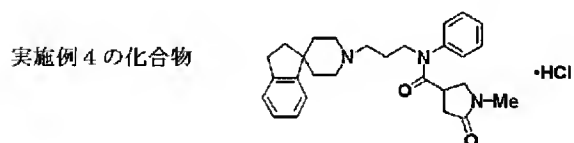
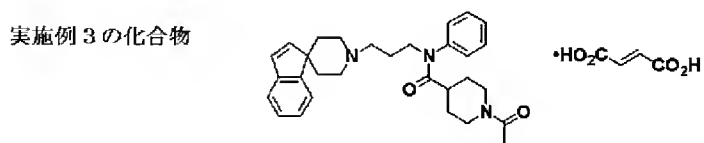
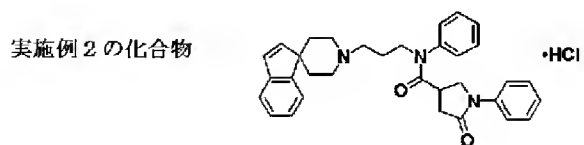
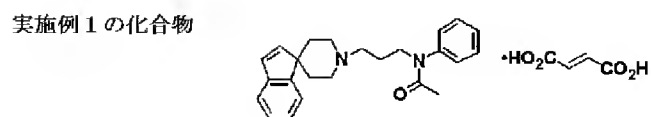
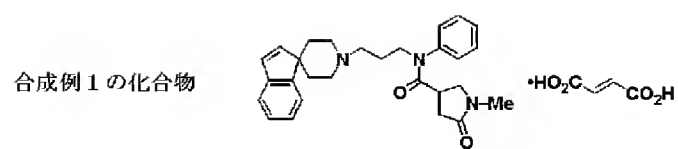
N-[3-(1H-インデン-1-スプロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-2H-1, 4-ベン

ゾチアジン-3 (4H) -オン 塩酸塩

1H-インデン-1-スプロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (300mg) と 4-(3-クロロプロピル)-2H-1, 4-ベンゾチアジン-3 (4H) -オン (241mg) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液によう化カリウム (167mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3mg) と炭酸カリウム (550mg) を室温に加え、80℃で20時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (310mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.30-2.70 (2H, m), 3.10-3.70 (6H, m), 3.55 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.00-7.50 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz).

【0062】実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

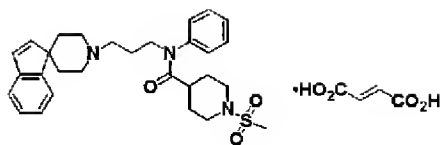
【化30】



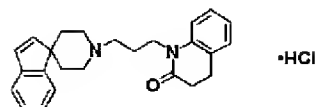
【 0 0 6 3 】

【 化 3 1 】

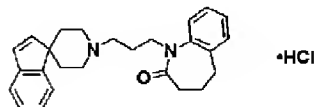
実施例 7 の化合物



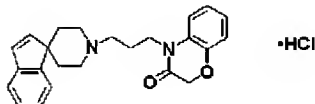
実施例 8 の化合物



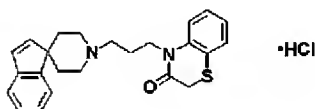
実施例 9 の化合物



実施例 10 の化合物



実施例 11 の化合物



【0064】実施例 12

1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -3, 4-ジヒドロキノキサリン-2 (1H) -オン 塩酸塩

実施例 8 と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 2.00-4.45 (16H, m), 3.81 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.60-8.00 (10H, m).

【0065】実施例 13

1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 塩酸塩

[2- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] アミノ] フェニル] 酢酸 tert-ブチル (606 mg) のエタノール (2 ml) 溶液に 4 N 塩酸の酢酸エチル (8 ml) 溶液を室温に加え、室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物にエタノール (10 ml) を加え、70℃で 4 時間攪拌し、濃縮した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 と酢酸エチルと酢酸エチル: メタノール = 4 : 1 で溶出) と塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 とヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 で溶出) で精製し、エタノールに溶解し、1 N 塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (288 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.38 (2H, m), 2.00-2.24 (2H, m), 2.50-2.78 (2H, m), 3.10-3.70 (8H, m), 3.81 (2H, t, J =

6.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.98-7.42 (9H, m).

【0066】実施例 14

1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-2 (1H) -オン 塩酸塩

実施例 8 と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.10-1.40 (2H, m), 1.45-4.20 (20H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.45 (8H, m).

【0067】実施例 15

1- [2- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) エチル] -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キノリノン 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩 (159 mg) と 3- (2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) アセトアルデヒド (98 mg) と酢酸ナトリウム (43 mg) とナトリウム水素化トリアセトキシホウ素 (168 mg) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合物を 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1 N 塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (111 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.25-1.45 (2H, m), 2.30-2.70 (4H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.25-3.55 (4H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.40 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz),

z), 7.00-7.45 (9H, m).

【0068】実施例16

1-[4-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)ブチル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン 塩酸塩

実施例8と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.50-1.95 (4H, m), 2.45-2.70 (4H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.10-3.65 (6H, m), 3.96 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.95-7.45 (9H, m).

【0069】実施例17

1-[5-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)ペンチル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン 塩酸塩

実施例8と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.95 (8H, m), 2.30-2.70 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.05-3.70 (6H, m), 3.92 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.95-7.45 (9H, m).

【0070】実施例18

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 塩酸塩

実施例8と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 2.00-4.05 (12H, m), 6.87 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.95-7.40 (9H, m).

【0071】実施例19

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン フマル酸塩

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン (359mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (48mg) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌し、さらに、ヨウ化メチル (0.075ml) を室温に加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 1: 9 で溶出) で精製し、エーテル (10ml) に溶解し、フマル酸 (61mg) を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (184mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.10-1.30 (2H, m), 1.85-2.20 (4H, m), 2.35-2.70 (4H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.61 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.00-7.45 (8H, m).

【0072】実施例20

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例19と同様の方法で表題化合物を無色液体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20-1.45 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.90-2.45 (6H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 3.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.82 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.95-7.45 (8H, m).

【0073】実施例21

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3-ジヒドロ-3-プロピル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例19と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 2.10-3.70 (10H, m), 3.82 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.00 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05-7.50 (8H, m).

【0074】実施例22

N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (172mg) と塩化オキザリル (0.113ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (0.007ml) と塩化メチレン (2ml) の混合物を室温で 30 分間攪拌し、N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミン (353mg) とピリジン (0.162ml) の塩化メチレン (4ml) 溶液を室温に加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1: 9 で溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1N 塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (226mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.70 (8H, m).

【0075】実施例23

N-(2-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピ

ロリジン-3-カルボン酸とN-(2-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-4.20 (17H, m), 2.64 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.15-7.80 (9H, m).

【0076】実施例24

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.95 (7H, m).

【0077】実施例25

N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.70 (14H, m).

【0078】実施例26

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.40 (10H, m), 7.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.2 Hz).

【0079】実施例27

N-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)

プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.45 (2H, m), 1.80-4.00 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.70 (8H, m).

【0080】実施例28

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メトキシフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-4.30 (17H, m), 2.76 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.00-7.55 (9H, m).

【0081】実施例29

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド

実施例22と同様の方法で1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-トリフルオロメチルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25-4.50 (19H, m), 2.76 (3/2H, s), 2.78 (3/2H, s), 6.74 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.90 (8H, m).

【0082】実施例30

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メチルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-4.25 (17H, m), 2.21 (3H, s), 2.64 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.50 (8H, m).

【0083】実施例31

N-(2-エチルフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-(2-エチルフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.21 (3H, J = 7.4 Hz), 1.20-1.45 (2H, m), 1.80-4.40 (19H, m), 2.64 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.10-7.55 (8H, m).

【0084】実施例32

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-N-(2-プロピルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-プロピルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.95 (3H, J = 8.0 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.50-1.75 (2H, m), 1.80-4.40 (19H, m), 2.64 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.55 (8H, m).

【0085】実施例33

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-N-(4-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(4-メチルフェニル)アミンを用いて、

表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.70 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.90-3.80 (11H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.45 (8H, m).

【0086】実施例34

N-(2,6-ジメチルフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-(2,6-ジメチルフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.70 (17H, m), 2.22 (6H, s), 2.64 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.45 (7H, m).

【0087】実施例35

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (20 mg) のエタノール (15 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (15 mg) を室温で加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をろ過し、濃縮して、表題化合物 (16 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-3.60 (19H, m), 2.20 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.95-4.25 (2H, m), 7.05-7.50 (8H, m).

【0088】実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

【化32】

実施例 12 の化合物		·HCl	実施例 24 の化合物		·HCl
実施例 13 の化合物		·HCl	実施例 25 の化合物		·HCl
実施例 14 の化合物		·HCl	実施例 26 の化合物		·HCl
実施例 15 の化合物		·HCl	実施例 27 の化合物		·HCl
実施例 16 の化合物		·HCl	実施例 28 の化合物		·HCl
実施例 17 の化合物		·HCl	実施例 29 の化合物		·HCl
実施例 18 の化合物		·HCl	実施例 30 の化合物		·HCl
実施例 19 の化合物		·HO ₂ C-CH=CH-CO ₂ H	実施例 31 の化合物		·HCl
実施例 20 の化合物		·HCl	実施例 32 の化合物		·HCl
実施例 21 の化合物		·HCl	実施例 33 の化合物		·HCl
実施例 22 の化合物		·HCl	実施例 34 の化合物		·HCl
実施例 23 の化合物		·HCl	実施例 35 の化合物		·HCl

【0089】実施例 36

N-[3-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で、5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-

1'-イル)プロピル]-N-(2-メチルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-4.20 (21H, m), 2.17 (3/2H, s), 2.20 (3/2H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (14H, m)

【0090】実施例 37

1-エチル-N-[3-(1H-インデン-1-ースピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オ

キソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-エチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.86-2.22 (3H, m), 2.38-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0091】実施例38

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-プロピルピロリジン-3-カルボキサミド
塩酸塩

実施例22と同様の方法で5-オキソ-1-プロピルピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.77 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.20-1.55 (4H, m), 1.85-2.25 (3H, m), 2.38-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0092】実施例39

1-ブチル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-ブチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05-1.50 (6H, m), 1.85-2.23 (3H, m), 2.38-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0093】実施例40

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-(2-メトキシエチル)-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-(2-メトキシエチル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-2.22 (3H, m), 2.40-

2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (15H, m), 3.19 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.22-7.60 (9H, m).

【0094】実施例41

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-(3-メトキシプロピル)-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド
塩酸塩

実施例22と同様の方法で、1-(3-メトキシプロピル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.56-1.70 (2H, m), 1.80-2.23 (3H, m), 2.40-2.65 (3H, m), 2.90-3.85 (15H, m), 3.18 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例42

【0095】1-[2-(アセチルアミノ)エチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-[2-(アセチルアミノ)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.90-2.21 (3H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.80-3.90 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.20-7.60 (9H, m), 7.80-7.95 (1H, m).

【0096】実施例43

1-シクロヘキシル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-シクロヘキシル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.90-2.20 (15H, m), 2.38-2.75 (3H, m), 2.85-3.85 (12H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0097】実施例44

1-(シクロヘキシルメチル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド
塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-(シクロヘキシルメチル

ル) - 5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.70-0.95 (2H, m), 1.00-1.70 (11H, m), 1.85-2.23 (3H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.80-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0098】実施例45

1-(2-シクロヘキシルエチル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

1-(2-シクロヘキシルエチル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸(239mg)とトリエチルアミン(0.139ml)とクロロ炭酸イソブチル(0.130ml)とテトラヒドロフラン(5ml)の混合物を0℃で1.5時間攪拌し、N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミン(159mg)を0℃で加え、室温で20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:7と酢酸エチル:ヘキサン=7:3で溶出)で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物(241mg)を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.70-1.40 (10H, m), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-2.24 (3H, m), 2.35-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0099】実施例46

1-[2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)エチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩
実施例45と同様の方法で1-[2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.60 (6H, m), 1.75-2.20 (9H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.85-3.85 (13H, m), 5.29 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0100】実施例47

1-[1,1'-ビフェニル-4-イルメチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-[1,1'-ビフェニル-4-イルメチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-[1,1'-ビフェニル-4-イルメチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.18-1.38 (2H, m), 1.82-2.70 (6H, m), 2.90-3.90 (11H, m), 4.29 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.45 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.88 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.20-7.70 (18H, m).

【0101】実施例48

1-ベンズヒドリル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-ベンズヒドリル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.20-2.70 (4H, m), 2.90-3.80 (11H, m), 6.32 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.00-7.60 (20H, m).

【0102】実施例49

1-ベンジル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.84-2.70 (6H, m), 2.90-4.00 (11H, m), 4.26 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.12-7.58 (15H, m).

【0103】実施例50

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸(373mg)をテトラヒドロフラン(5ml)と塩化オキサリル(0.140ml)と10%N,N-ジメチルホルムアミドのテトラヒドロフラン溶液(0.124ml)の混合物を室温で1時間攪拌し、N-フェニル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]ア

ミン (255 mg) とピリジン (0.324 ml) と 4-ジメチルアミノピリジン (49 mg) を室温で加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3と酢酸エチル:ヘキサン=3:1で溶出) で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (241 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (3H, m), 2.35-3.90 (18H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.10-7.65 (14H, m).

【0104】実施例51

N-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で5-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 1.86-2.23 (3H, m), 2.38-2.70 (5H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.05-7.60 (15H, m).

【0105】実施例52

N-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(4-フェニルブチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で5-オキソ-1-(4-フェニルブチル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.60 (6H, m), 1.85-2.23 (3H, m), 2.35-2.70 (5H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.60 (15H, m).

【0106】実施例53

1-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を淡黄色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.65 (6H, m),

2.90-3.90 (11H, m), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.14 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.24 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0107】実施例54

N-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.18 (3H, m), 2.38-2.72 (5H, m), 2.90-3.90 (13H, m), 3.73 (3H, s), 6.75-6.95 (2H, m), 7.00-7.60 (13H, m).

【0108】実施例55

N-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (3H, m), 2.40-2.75 (5H, m), 2.85-3.85 (13H, m), 3.71 (3H, s), 6.65-6.80 (3H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.60 (11H, m).

【0109】実施例56

N-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (3H, m), 2.38-2.70 (5H, m), 2.80-3.85 (13H, m), 3.71 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

【0110】実施例57

N-[3-(1H-インデン-1-スビロ-4'-ピペ

リジン-1'-イル) プロピル] -5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(2-チエニル) エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(2-チエニル) エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (4H, m), 2.35-3.80 (17H, m), 6.80-7.60 (15H, m).

【0111】実施例58

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(ピリジン-2-イル) エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

5-オキソ-1-[2-(ピリジン-2-イル) エチル]ピロリジン-3-カルボン酸(351mg)とジクロロメタン(3ml)と2M塩化オキザリルのジクロロメタン溶液(0.90ml)と10%N,N-ジメチルホルムアミドのテトラヒドロフラン溶液(0.1ml)を0℃で加え、0℃で10分間攪拌した。この混合物を、N-フェニル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]アミン(159mg)とピリジン(0.404ml)のジクロロメタン(3ml)溶液に0℃で加え、室温で1時間攪拌し、濃縮した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、

濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1と酢酸エチルとメタノール:酢酸エチル=1:30で溶出)で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物(204mg)を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.86-2.75 (6H, m), 2.85-4.00 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.60 (10H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 8.41 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.4 Hz).

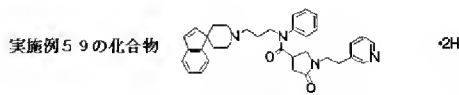
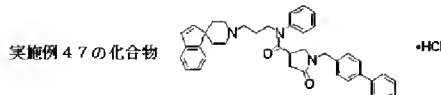
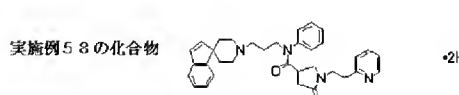
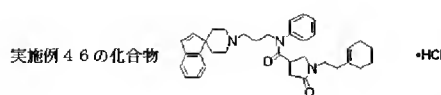
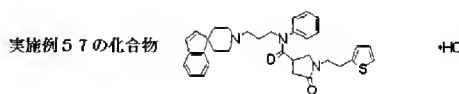
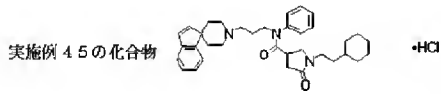
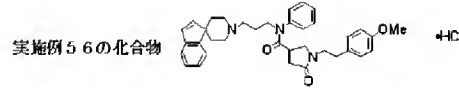
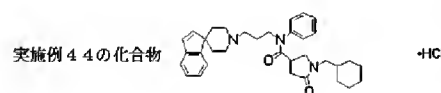
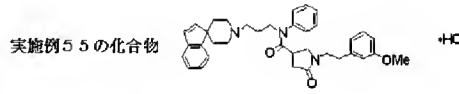
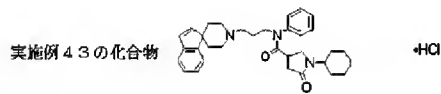
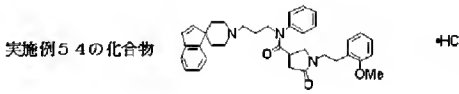
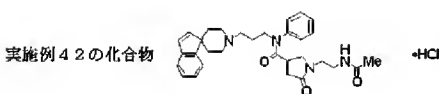
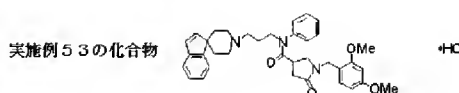
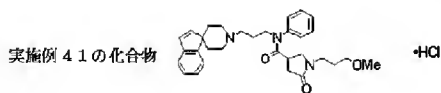
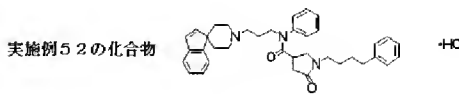
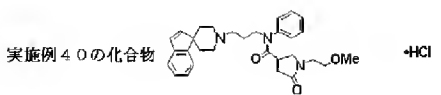
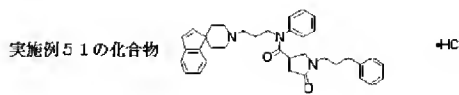
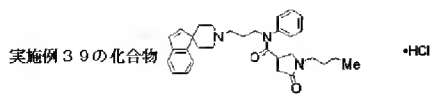
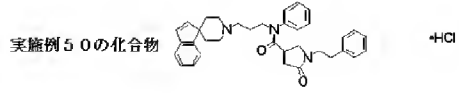
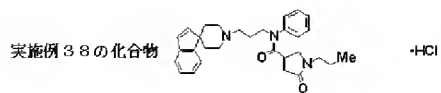
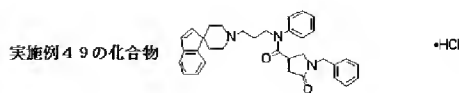
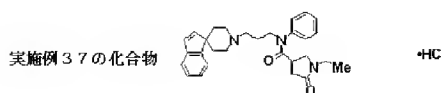
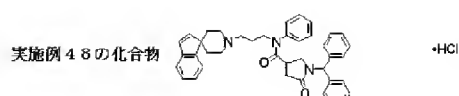
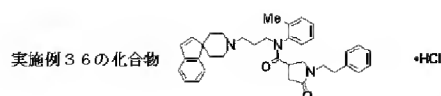
【0112】実施例59

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(3-ピリジル) エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例45と同様の方法で1-[2-(3-ピリジル) エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-3.80 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.15-7.60 (9H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.40-8.50 (1H, m), 8.75-8.90 (2H, m).

【0113】実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

【化33】



【0114】 实施例60

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(4-ピリジル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例 45と同様の方法で 1-[2-(4-ピリジル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを

用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR (DMS-
d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-4.40 (21H, m), 6.
90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 6.0 Hz),
7.10-9.00 (13H, m).

【0115】 实施例61

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド

ド

実施例 45 と同様の方法で 5-オキソ-1-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-3.90 (19H, m), 6.56-6.59 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.05-7.50 (25H, m).

【0116】実施例 62

1-[2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド (38 mg) のメタノール (1.5 ml) 溶液にピリジン塩酸塩 (58 mg) を室温に加え、60℃で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで洗った。水層に10%炭酸ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド (76 mg) を用いて同様の操作を行った。得られた残留物を混合し、塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1と酢酸エチル:メタノール=4:1で溶出)で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (58 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-2.21 (3H, m), 2.35-3.85 (18H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.60 (11H, m) 9.01 (1H, d, J = 1.0 Hz).

【0117】実施例 63

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 5-オキソ-1-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸 (240 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (0.139 ml) とクロロギ酸イソブチル (0.130 ml) を0℃に加え、0℃で2時間攪拌した。さらに、N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルア

ミン (159 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1と酢酸エチルで溶出)で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (201 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.50 (3H, m), 1.55-3.90 (30H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.60 (10H, m).

【0118】実施例 64

1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 実施例 45 と同様の方法で 1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-3.85 (32H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17-7.70 (15H, m).

【0119】実施例 65

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 実施例 45 と同様の方法で 1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-2.75 (6H, m), 2.90-4.05 (23H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.98-7.60 (10H, m).

【0120】実施例 66

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルプロパンアミド 塩酸塩 N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミン (318 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) と N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合溶液にトリエチルアミン (0.209 ml) と塩化プロピオニル (0.130 ml) を室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルと酢酸エチル：メタノール＝１：１で溶出）で精製し、エタノールに溶解し、１ N 塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物（３０８ m g）を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.24-1.38 (2H, m), 1.80-2.10 (4H, m), 2.42-2.68 (2H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 3.73 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.58 (9H, m).

【0121】実施例67

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルメタン
スルホンアミド 塩酸塩
N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルアミン
（３１８ m g）のテトラヒドロフラン（３ m l）とN,
N-ジメチルホルムアミド（３ m l）の混合溶液にトリ
エチルアミン（０．２０９ m l）と塩化メタンスルホニ
ル（０．１１６ m l）を室温に加え、７０℃で１５時間
攪拌した。反応液を減圧濃縮した。反応液を濃縮し、飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出
した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過
し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマ
トグラフィー（酢酸エチルと酢酸エチル：メタノール＝
２：１で溶出）で精製し、エタノールに溶解し、１ N 塩
酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで
洗い、表題化合物（７０ m g）を無色固体として得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.38 (2H, m), 1.70-2.00 (2
H, m), 2.36-2.64 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.10-3.40
(4H, m), 3.44-3.62 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 6.2 Hz),
6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.4
Hz), 7.20-7.56 (9H, m).

【0122】実施例68

1- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [3-
(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-
1'-イル) プロピル] -N-フェニルプロリンアミド
1- (tert-ブトキシカルボニル) -N- (3-クロ
プロピル) -N-フェニルプロリンアミド（９．２
４ g）と1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジ
ントリフルオロ酢酸塩（５．９９ g）と炭酸カリウム
（８．２９ g）とよう化カリウム（３．３２ g）とジメ
チルホルムアミド（１００ m l）の混合物を６０℃で１
５時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチ
ルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基
性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢
酸エチル＝２：１と酢酸エチルと酢酸エチル：メタノ
ール＝２：１で溶出）で精製し、表題化合物（５．７６

g）を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25-1.
40 (2H, m), 1.45 (9/2H, s), 1.51 (9/2H, s), 1.60-
2.60 (12H, m), 2.88-3.06 (2H, m), 3.20-4.30 (5H,
m), 6.73 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.80-6.87 (1H, m),
7.10-7.55 (9H, m).

【0123】実施例69

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペ
リジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルプロリ
ンアミド 二塩酸塩

1- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [3-
(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-
1'-イル) プロピル] -N-フェニルプロリンアミド
（５．６６ g）にエタノール（１７ m l）と４ N 塩酸
の酢酸エチル（５０ m l）溶液を０℃で加え、０℃で
２．５時間攪拌した。析出物をろ取り、酢酸エチルで洗
浄して、表題化合物（４．８３ g）を無色固体として得
た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.50-2.1
５ (6H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.00-3.75 (9H, m),
3.86-4.10 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15-
7.67 (10H, m), 8.50-8.72 (1H, br), 9.80-10.05 (1H,
br).

【0124】実施例70

1- [2- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチ
ル] -N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-
ピペリジン-1'-イル) プロピル] -5-オキソ
N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド
実施例45と同様の方法で1- [2- (1-ベンジルピ
ペリジン-4-イル) エチル-5-オキソピロリジン-
3-カルボン酸とN- [3- (1H-インデン-1-ス
ピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-
フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体とし
て得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-3.85 (32H, m), 4.22
(2H, d, J = 4.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.
17-7.70 (15H, m).

【0125】実施例71

N¹- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピ
ペリジン-1'-イル) プロピル] -N¹-フェニルグ
リシンアミド 二塩酸塩

実施例69と同様の方法でN²- (tert-ブトキシ
カルボニル) -N¹- [3- (1H-インデン-1-ス
ピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N¹-
フェニルグリシンアミドを用いて、表題化合物を無
色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2
H, m), 1.88-2.10 (2H, m), 2.52-2.76 (2H, m), 3.20-
3.80 (10H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.15-7.65
(10H, m), 8.15-8.35 (3H, br).

【0126】実施例72

3- [[3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-
ピペリジン-1'-イル) プロピル] フェニルアミノ]
カルボニル] -1-アゼチジンカルボン酸 tert-

ブチル

実施例45と同様の方法で1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アゼチジンカルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26-1.42 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.04-2.54 (6H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 3.10-3.28 (1H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 3.74-3.86 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.05-7.50 (9H, m).

【0127】実施例73

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニル-3-アゼチジンカルボキサミド 二塩酸塩

実施例69と同様の方法で3-[[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノ]カルボニル]-1-アゼチジンカルボン酸 tert-ブチルを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.75-2.10 (2H, m), 2.50-4.20 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.18-7.70 (10H, m), 8.15-8.35 (2H, br).

【0128】実施例74

3-[[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノ]カルボニル]-1-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例45と同様の方法で1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.70-1.90 (3H, m), 2.00-2.55 (7H, m), 2.70-3.85 (9H, m), 6.73 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.15-7.55 (9H, m).

【0129】実施例75

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例69と同様の方法で3-[[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノ]カルボニル]-1-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチルを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.70-2.15 (4H, m), 2.50-3.90 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.18-7.65 (10H, m), 9.20-9.55 (2H, br).

【0130】実施例76

5-オキソ-5-[フェニル[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]ペンタン酸エチル

実施例66と同様の方法で、塩化グルタリルエチルとN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25-1.40 (2H, m), 1.70-2.55 (14H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (9H, m).

【0131】実施例77

5-オキソ-5-[フェニル[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]ペンタン酸

5-オキソ-5-[フェニル[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]ペンタン酸エチル (2.75 g) のメタノール (30 ml) 溶液に1 N水酸化ナトリウム (12 ml) 水溶液を室温に加え、50℃で3時間攪拌した。放冷後、反応液に1 N塩酸 (16.7 ml) を加え、pH を4.49にし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物 (2.29 g) を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.40-1.65 (2H, m), 1.65-4.20 (18H, m), 6.77 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.55 (9H, m).

【0132】実施例78

N¹-(シクロヘキシルメチル)-N⁵-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N⁵-フェニルペンタンジアミド 塩酸塩

5-オキソ-5-[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノ]ペンタン酸 (649 mg) のアセトニトリル (20 ml) 懸濁液にシクロヘキサンメチルアミン (204 mg) と1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (345 mg) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (276 mg) を室温に加え、室温で3時間攪拌した。さらに、ジメチルホルムアミド (10 ml) を室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 と酢酸エチルで溶出) とシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 と酢酸エチル) で精製し、表題化合物のフリー体 (716 mg) を油状物として得た。そのフリー

体の一部 (340 mg) をエタノールに溶解し、1 N 塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (339 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.65-0.95 (2H, m), 0.95-1.40 (6H, m), 1.45-2.10 (13H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.10-3.80 (8H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.20-7.60 (9H, m), 7.60-7.75 (1H, m).

【0133】実施例79

N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル)プロピル]-N¹-フェニル-N⁵-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ペンタンジアミド 塩酸塩

実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-2.20 (8H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.10-3.80 (8H, m), 4.28 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.20-7.55 (11H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.8 Hz).

【0134】実施例80

N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル)プロピル]-N⁵-メチル-N⁵-(1-メチルビペリジン-4-イル)-N¹-フェニルペンタンジアミド 二塩酸塩

実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.40-4.60 (33H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15-7.60 (10H, m).

【0135】実施例81

N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル)プロピル]-N¹-フェニル-N⁵-ビリジン-3-イルペンタンジアミド 二塩酸塩
実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに3-アミノピリジンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.70-3.85 (18H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-9.20 (13H, m).

【0136】実施例82

N⁵-(1-アダマンチル)-N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル)プロピル]-N¹-フェニルペンタンジアミド 塩酸塩
実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに1-アダマンタナミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.40-2.10 (23H, m), 2.40-2.70 (2H, m), 3.10-3.80 (8H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.80 (9H, m).

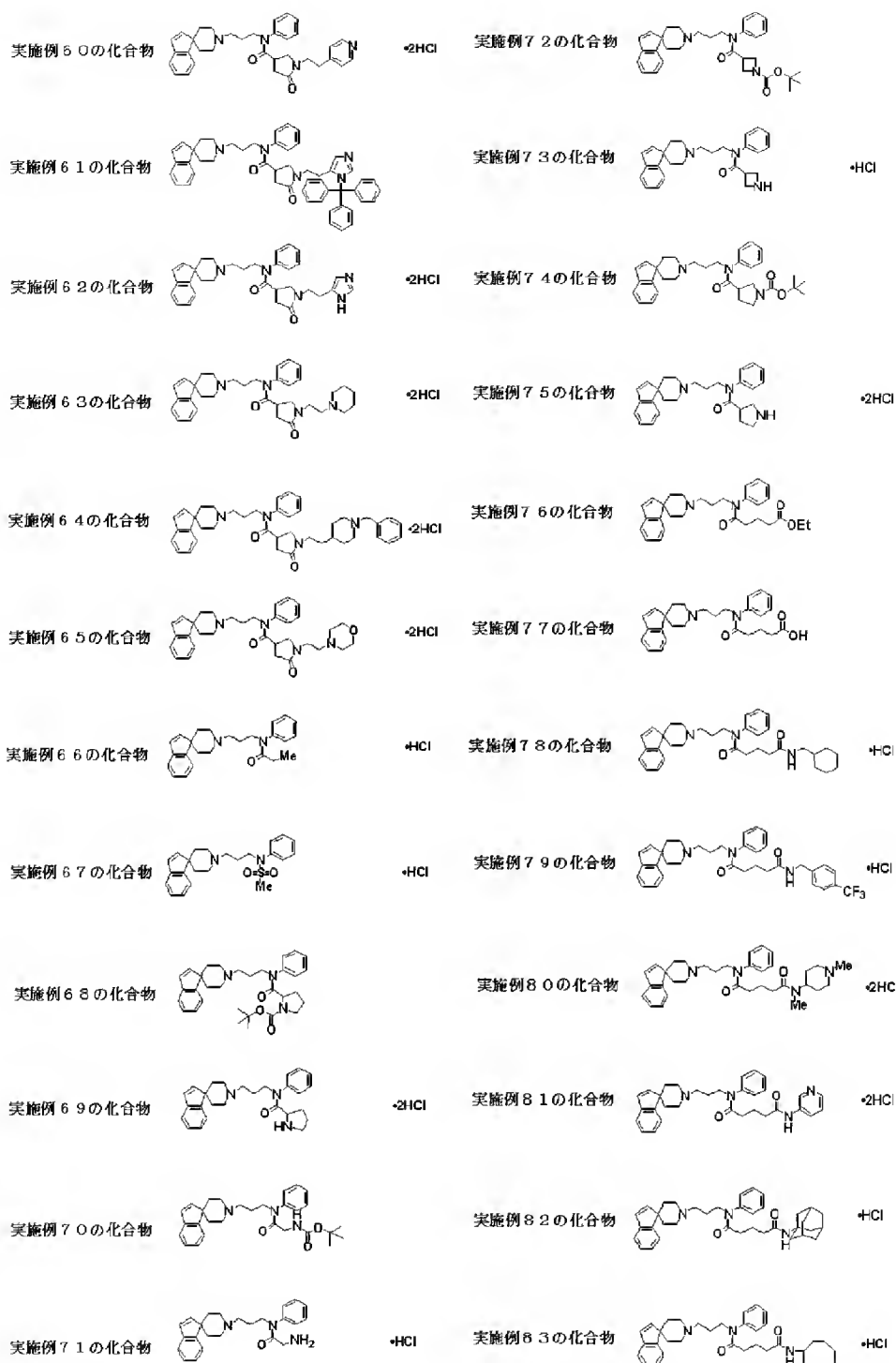
【0137】実施例83

N⁵-(1-シクロオクチル)-N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ビペリジン-1'-イル)プロピル]-N¹-フェニルペンタンジアミド 塩酸塩

実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりにシクロオクチルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-3.80 (35H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.10-7.70 (9H, m).

【0138】実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

【化34】



【0139】実施例 84

N^1 - [(1-アミノスルホニル) ベンジル] - N^5 - [3 - (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] - N^5 - フェニルペンタンジアミド 塩酸塩

実施例 78 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに 4-アミノスルホニルベンジルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.25-1.40 (2H, m), 1.60-4.40 (20H, m), 6.89

(1H, d, J = 5.6Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.80 (13H, m).

【0140】実施例 85

N^5 - (2-アダマンチル) - N^1 - [3 - (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] - N^1 - フェニルペンタンジアミド 塩酸塩

実施例 78 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに 2-アダマンタナミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.20-1.50

(4H, m), 1.60-3.80 (31H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.65 (9H, m).

【0141】実施例86

N^1 -ベンジル- N^1 -[(2-ジメチルアミノ)エチル]- N^5 -[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^5 -フェニルペンタンジアミド 二塩酸塩

実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりにN-ベンジル-N', N'-ジメチルエチレンジアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO- d_6) δ : 1.20-4.65 (26H, m), 2.74 (3H, s), 2.77 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.55 (15H, m).

【0142】実施例87

N^1 -(1-ベンジルピロリジン-3-イル)- N^1 -メチル- N^5 -[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^5 -フェニルペンタンジアミド 二塩酸塩

実施例78と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに3-アミノ-1-ベンジルピロリジンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO- d_6) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.50-4.45 (27H, m), 2.89 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.70 (15H, m).

【0143】実施例88

N^1 -(シクロヘキシルメチル)- N^5 -[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^5 -フェニルペンタンジアミド 塩酸塩

N^1 -(シクロヘキシルメチル)- N^5 -[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^5 -フェニルペンタンジアミド (310mg)をエタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50%含水、60mg)を加え、水素雰囲気下5時間激しく攪拌した。触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して得られた残留物を塩酸処理して塩酸塩にして、表題化合物(296mg)を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO- d_6) δ : 0.65-0.95 (2H, m), 0.95-1.42 (4H, m), 1.42-2.35 (19H, m), 2.70-3.80 (12H, m), 7.05-7.60 (9H, m), 7.60-7.75 (1H, m).

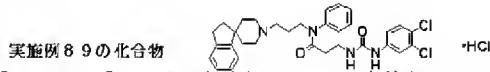
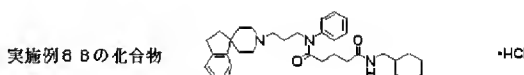
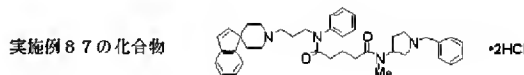
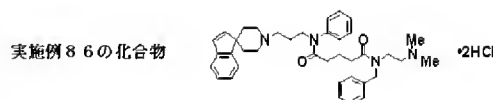
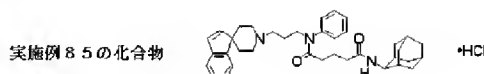
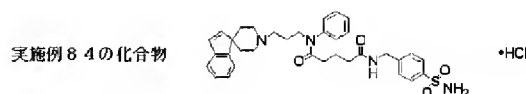
【0144】実施例89

N^3 -(3,4-ジクロロフェニル)アミノカルボニル- N^1 -[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^1 -フェニル- β -アラニン 塩酸塩

5-オキソ-5-[フェニル[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]ペンタン酸と3,4-ジクロロフェニルイソシアナートを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO- d_6) δ : 1.50-3.80 (18H, m), 2.06 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.05-7.60 (11H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0145】実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

【化35】



【0146】以下の実施例90から実施例230の化合物についても同様に合成し、質量分析により構造を確認した。

【化36】

実施例番号	構造式	質量分析(m/z)MH ⁺
90		667
91		517
92		605
93		591
94		607
95		529
96		681
97		614
98		635
99		617
100		593
101		543
102		569
103		619
104		695
105		607

【0147】

実施例番号	構造式	質量分析(m/z)MH ⁺
106		583
107		593
108		669
109		581
110		514
111		500
112		534
113		528
114		522
115		566
116		536
117		550
118		598
119		520
120		514
121		590

【化37】

実施例番号	構造式	質量分析(m/z) MH ⁺
122		626
123		548
124		532
125		543
126		542
127		580
128		550
129		564
130		534
131		536
132		528
133		640
134		562
135		526
136		514
137		516

【0148】

実施例番号	構造式	質量分析(m/z) MH ⁺
138		585
139		536
140		586
141		528
142		536
143		622
144		528
145		554
146		619
147		626
148		550
149		640
150		557
151		579
152		571
153		591

【化38】

実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH ⁺
154		559
155		579
156		554
157		670
158		601
159		618
160		684
161		508
162		568
163		559
164		509
165		559
166		564
167		556
168		570
169		519

【0149】

実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH ⁺
170		562
171		578
172		533
173		533
174		575
175		542
176		547
177		547
178		512
179		526
180		561
181		520
182		524
183		547
184		531
185		545

【化39】

实施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH ⁺
186		529
187		521
188		545
189		475
190		509
191		559
192		559
193		545
194		505
195		548
196		548
197		536
198		562
199		533
200		544
201		522

实施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH ⁺
202		508
203		570
204		486
205		510
206		522
207		520
208		584
209		527
210		577
211		567
212		515
213		593
214		604
215		606
216		537
217		522

【0150】
【化40】

実施例番号	構造式	質量分析 (m/z) MH ⁺
218		528
219		536
220		542
221		524
222		525
223		541
224		529
225		579
226		569
227		517
228		535
229		522
230		547

2. 錠剤

- | | |
|------------------|--------|
| (1) 合成例1で得られた化合物 | 40 mg |
| (2) ラクトース | 58 mg |
| (3) コーンスターチ | 18 mg |
| (4) 微結晶セルロース | 3.5 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 0.5 mg |

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0152】実験例1 ノシセプチン受容体結合作用の測定

(1) 細胞培養および膜画分調製
ヒトノシセプチン受容体遺伝子(hORL1)発現細胞の樹立は以下の方法で行った。hORL1を発現ベクターpcDNA3.1(-) (Invitrogen)に組み込み、SuperFect Transfection

【0151】

製剤例1

1. カプセル剤

- | | |
|------------------|-------|
| (1) 合成例1で得られた化合物 | 40 mg |
| (2) ラクトース | 70 mg |
| (3) 微結晶セルロース | 9 mg |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

1錠 120 mg

Reagent (キアゲン)を用いてCHO-K1細胞に導入した。遺伝子導入された細胞は300 μg/mlのジェネティシン(ライフテックオリエンタル)の存在下で選択し、更に受容体遺伝子の発現の確認およびノシセプチン(ペプチド研究所)による細胞内サイクリックアデノシン3',5'-リン酸(cAMP)濃度変化の確認により選択を行い、安定発現細胞(CHO/hORL1)を得た。CHO/hORL1細胞は300 μg/ml ジェネティシン、10 % (v/v)熱非動化済牛胎児血清(FBS)、100 U/ml ペニシリン、100 μg/ml ストレプトマイ

シン含有Ham F12（日研生物医学研究所）培地中、5 %CO₂ 存在下、37℃で培養した。膜画分調製は以下の手順で行った。CHO/hORL1細胞をリン酸緩衝食塩水(PBS(-))で洗浄後、セルスクレイパーおよび遠心分離（250×g、4℃、5 分間）を用いて回収した。次に、回収された細胞を50 mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.4、1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド（和光純薬））に懸濁し、組織ホモジェナイザーにて粉碎後、低速遠心分離（1000×g、4℃、10 分間）による上清画分を回収し、更に超遠心分離（100,000×g、4℃、1時間）を行い、膜画分を得た。得られた膜画分は10 mM HEPES緩衝液(pH 7.4)に懸濁後、-80℃にて保存した。含有蛋白量は、牛血清アルブミンを標準物質として、BCA Protein Assay Reagent(Pierce)を用いて定量した。

（2）ノシセプチン受容体結合阻害実験

本発明化合物のノシセプチン受容体親和性は、以下に示すノシセプチン受容体結合阻害実験により評価した。15μgの蛋白を含むCHO/hORL1細胞の膜画分、62.5 pM [¹²⁵I][Tyr¹⁻⁴]Nociceptin（アマシヤムファルマシアバイオテック）、1 mg Wheatgerm agglutinin SPA（Scintillation Proximity Assay）beads（アマシヤムファルマシアバイオテック）、および1μMの非標識本発明化合物（合成例1の化合物）を0.2 ml の結合阻害実験用緩衝液（50 mM HEPES (pH7.4)、10mM 塩化ナトリウム、

1 mM 塩化マグネシウム、2.5 mM 塩化カルシウム、0.1 % (w/v) 牛血清アルブミン、0.025 % (w/v) バシトラシン（カルビオケム-ノババイオケムジャパン））中で、混合する。この混合液を室温にて1 時間振とうし、放射活性をトップカウントマイクロプレートシンチレーションカウンター（パッカードジャパン）にて測定した。試験には96 穴プレート（オプティプレート、パッカードジャパン）を用い、非特異結合は100 nM ノシセプチンを添加して定量した。阻害活性の結果を表1に示す。

【表1】

化合物	阻害率
合成例1	95%

上記の結果より、本発明化合物は優れたノシセプチン受容体結合作用を有することがわかる。

【0153】

【発明の効果】本発明の化合物（I）は優れたノシセプチン受容体結合作用、ノシセプチン受容体拮抗作用を有し、ノシセプチン受容体に関与する疾患、例えば、中枢神経系の疾患（例、アルツハイマー病、痴呆、不安、ストレス、分裂病、パーキンソン病、うつ病、てんかん、けいれん、精神病、舞踏病、学習障害、多動、リズム障害等）、痛み、リウマチ、過敏性腸疾患、排尿障害、尿失禁、尿崩症、多尿症、低血圧、肥満の予防・治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K	31/4709	A 6 1 K	31/4709
	31/496		31/496
	31/5377		31/5377
	31/538		31/538
	31/5415		31/5415
	31/55		31/55
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	1/04
	3/04		3/04
	9/02		9/02
	13/02		13/02
	25/00		25/00
	25/04		25/04
	29/00		29/00
	43/00		43/00
	1 0 1		1 0 1
	1 0 1		1 0 1
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 D	401/06	C 0 7 D	401/06
	401/12		401/12
	401/14		401/14
	405/12		405/12
	409/14		409/14
	413/06		413/06
	417/06		417/06

(72)発明者 神山 圭司
大阪府茨木市松ヶ本町5番41号
(72)発明者 小林 真
兵庫県神戸市西区春日台七丁目5番5号

F ターム(参考) 4C034 CK02
4C063 AA01 AA03 BB03 BB09 CC17
CC19 CC26 CC34 CC54 CC64
CC81 CC92 DD02 DD03 DD12
DD17 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC27
BC33 BC74 BC89 GA02 GA04
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08
ZA43 ZA66 ZA70 ZA81 ZB15